Explore by Document Identifier started at: Tue Mar 2, 2004 at 12:15 PM

Explored by Document Identifier in CAPLUS.

CAPLUS Answers
1 for jp2003119137

Copyrights:

CAPLUS: Copyright 2003 ACS (The UK patent material in this product/service is UK Crown copyright and is made available with permission. (C) Crown Copyright. The French (FR) patent material in this product/service is made available from Institut National de la Propriete Industrielle (INPI).)
REGISTRY: Copyright 2003 ACS (Some records contain information from GenBank(R). See also: Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Rapp B.A., Wheeler D.L. Genbank. Nucl. Acids Res. 28(1):15-18 (2000). Property values tagged with IC are from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.)
CASREACT: Copyright 2003 ACS (Some records from 1974 to 1991 are derived from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem. Some records are produced using some INPI data from the period prior to 1986.)
CHEMLIST, CHEMCATS: Copyright 2003 ACS

Bibliographic Information

Diazepinone analogs as HIV inhibitors. Nakamura, Takeshi; Watanabe, Wataru; Ikeda, Akira. (Japan Tobacco, Inc., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2003), 66 pp. CODEN: JKXXAF JP 2003119137 A2 20030423 Patent written in Japanese. Application: JP 2001-313130 20011010. CAN 138:331662 AN 2003:309228 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

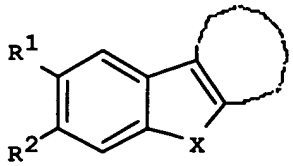
Patent Family Information

Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
JP 2003119137	A2	20030423	JP 2001-313130	20011010

Priority Application	
JP 2001-313130	20011010

Abstract

The title compds. (I; R1 = H, halogen, acyl, etc.; R2 = H, etc.; A = heterocyclic, etc.) and their pharmaceutically acceptable salts are claimed as antiviral agents against HIV 1 for treatment of AIDS. I were prepd., and formulation examples of I tablets were given.



I

Patent Classifications

Main IPC: A61K031-382. **Secondary IPC:** A61K031-5513; A61K031-553; A61K031-554; A61P031-18; C07D243-14; C07D267-14; C07D281-08; C07D491-048; C07D495-04; C07D495-14; C07D513-14.

Indexing -- Section 1-5 (Pharmacology)
Section cross-reference(s): 28, 63

AIDS (disease)
Antiviral agents
Human
Human immunodeficiency virus 1
(diazepinone analogs as HIV inhibitors for treatment of AIDS)

Drug delivery systems
(tablets; diazepinone analogs as HIV inhibitors for treatment of AIDS)

400650-68-2P
400650-71-7P
400650-72-8P
400650-73-9P
400650-74-0P
400650-75-1P
400650-76-2P
400650-77-3P
400650-78-4P
400650-79-5P
400650-80-8P
400650-81-9P
400650-82-0P
400650-83-1P
400650-84-2P
400650-85-3P
400650-86-4P
400650-87-5P
400650-88-6P
400650-90-0P
400651-06-1P
400651-10-7P
400651-13-0P
400651-14-1P
400651-15-2P
400651-16-3P
400651-17-4P
400651-19-6P
400651-20-9P
400651-21-0P
400651-24-3P
400651-29-8P
400651-30-1P
400651-32-3P
400651-33-4P
400651-34-5P
400651-36-7P
400651-37-8P

400651-38-9P
400651-40-3P
400651-41-4P
400651-42-5P
400651-43-6P
400651-46-9P
400651-47-0P
400651-48-1P
400651-49-2P
400651-54-9P
400651-56-1P
400651-57-2P
400651-58-3P
400651-59-4P
400651-60-7P
400651-61-8P
400651-72-1P
400651-73-2P
400651-76-5P
400651-77-6P
400651-80-1P
400651-82-3P
400651-83-4P
400651-84-5P
400651-85-6P
400651-86-7P
400651-87-8P
400652-14-4P
400652-15-5P
515881-67-1P
515881-68-2P
515881-69-3P
515881-70-6P
515881-71-7P
515881-72-8P
515881-73-9P
515881-74-0P
515881-75-1P
515881-76-2P
515881-77-3P
515881-78-4P
515881-79-5P
515881-80-8P
515881-81-9P
515881-82-0P
515881-83-1P
515881-84-2P
515881-85-3P
515881-86-4P
515881-87-5P
515881-88-6P
515881-89-7P
515881-90-0P
515881-91-1P
515881-92-2P
515881-93-3P

515881-94-4P
515881-95-5P
515881-96-6P
515881-97-7P
515881-98-8P
515881-99-9P
515882-00-5P
515882-01-6P
515882-02-7P
515882-03-8P
515882-04-9P
515882-05-0P
515882-06-1P
515882-07-2P
515882-08-3P
515882-09-4P
515882-10-7P
515882-11-8P
515882-12-9P
515882-13-0P
515882-14-1P
515882-15-2P
515882-16-3P
515882-17-4P
515882-18-5P
515882-19-6P
515882-20-9P
515882-21-0P
515882-22-1P
515882-23-2P
515882-24-3P
515882-25-4P
515882-26-5P
515882-27-6P
515882-28-7P
515882-29-8P
515882-30-1P
515882-31-2P
515882-32-3P
515882-33-4P
515882-34-5P
515882-35-6P
515882-36-7P
515882-37-8P
515882-38-9P
515882-39-0P
515882-40-3P
515882-41-4P
515882-42-5P
515882-43-6P
515882-44-7P
515882-45-8P
515882-46-9P
515882-47-0P
515882-48-1P
515882-49-2P

515882-50-5P
515882-51-6P
515882-52-7P
515882-53-8P
515882-54-9P
515882-55-0P
515882-56-1P
515882-57-2P
515882-58-3P
515882-59-4P
515882-60-7P
515882-61-8P
515882-62-9P
515882-63-0P
515882-64-1P
515882-65-2P
515882-66-3P
515882-67-4P
515882-68-5P
515882-69-6P
515882-70-9P
515882-71-0P
515882-72-1P
515882-73-2P
515882-74-3P
515882-75-4P
515882-76-5P
515882-77-6P
515882-78-7P
515882-79-8P
515882-80-1P
515882-81-2P
515882-82-3P
515882-83-4P
515882-84-5P
515882-85-6P
515882-86-7P
515882-87-8P
515882-89-0P
515882-91-4P
515882-93-6P
515882-95-8P
515882-99-2P
515883-00-8P
515883-03-1P
515883-05-3P
515883-07-5P
515883-09-7P
515883-11-1P
515883-12-2P
515883-14-4P
515883-15-5P
515883-16-6P
515883-17-7P
515883-18-8P
515883-19-9P

515883-20-2P
515883-21-3P
515883-22-4P
515883-23-5P
515883-24-6P
515883-25-7P
515883-26-8P
515883-27-9P
515883-28-0P
515883-29-1P
515883-30-4P
515883-31-5P
515883-32-6P
515883-33-7P
515883-34-8P, 1-Benzyl-10-Methoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-5H-naphtho[2,1-f][1,4]diazepin-5-one
515883-35-9P
515883-36-0P
515883-37-1P
515883-38-2P
515883-39-3P
515883-40-6P
515883-41-7P
515883-42-8P
515883-43-9P
515883-44-0P
515883-45-1P
515883-46-2P
515883-47-3P
515883-48-4P
515883-49-5P
515883-50-8P
515883-51-9P
515883-52-0P
515883-53-1P
515883-54-2P
515883-55-3P
515883-56-4P
515883-57-5P
515883-58-6P
515883-59-7P
515883-60-0P
515883-61-1P
515883-62-2P
515883-63-3P
515883-65-5P
515883-66-6P
515883-67-7P
515883-68-8P
515883-69-9P
515883-70-2P
515883-71-3P
515883-72-4P, 6-Methoxy-2,3-dihydro-4,9-dithiafluoren-1-one
515883-73-5P
515883-74-6P, 1-[(Acetyloxy)imino]-6-methoxy-2,3-dihydro-4,9-dithiafluorene
515883-75-7P, 1-[(Acetyloxy)imino]-6-methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-4,9-dithiafluorene
515883-76-8P

515883-77-9P
515883-78-0P
516507-70-3P
Role: PAC (Pharmacological activity); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(diazepinone analogs as HIV inhibitors for treatment of AIDS)

6361-21-3, 2-Chloro-5-nitrobenzaldehyde
7507-86-0, 2-Bromo-5-methoxybenzaldehyde
Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(diazepinone analogs as HIV inhibitors for treatment of AIDS)

2905-82-0P, 2-Hydroxy-5-methoxybenzoic acid methyl ester
22955-78-8P
55114-90-4P
95271-70-8P, Methyl 1-hydroxy-7-methoxynaphthalene-2-carboxylate
104795-61-1P
120072-87-9P
138835-19-5P
172832-10-9P, 2,3-Dihydro-9-methoxy-benzo[b]thieno[2,3-f][1,4]thiazepin-5-one
400650-41-1P
400650-65-9P
400651-51-6P, 9-Ethoxy-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-[1]benzothieno[3,2-e]-1,4-diazepin-5-one
400651-62-9P
400651-67-4P, 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-[1]benzothieno[3,2-e]-1,4-diazepin-5-one
400652-25-7P, Methyl 3-((2-aminoethyl)amino)-5-methoxybenzo[b]thiophene-2-carboxylate
400652-39-3P, 2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-methoxybenzenethiol
503051-54-5P, Methyl 1-(dimethylaminothiocarbonyloxy)-7-methoxynaphthalene-2-carboxylate
503051-55-6P
515883-79-1P, 9-Hydroxy-1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-[1]benzothieno[3,2-e]-1,4-diazepin-5-one
515883-80-4P, 2-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-nitrobenzaldehyde
515883-81-5P
515883-82-6P
515883-83-7P
515883-84-8P, Methyl 1-(2-(tert-butoxycarbonylamino)ethoxy)-7-methoxynaphthalene-2-carboxylate
515883-85-9P
515883-86-0P
515883-87-1P
515883-88-2P
515883-89-3P
517863-39-7P, 10-Methoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-5H-naphtho[2,1-f]-1,4-diazepin-5-one
Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
(diazepinone analogs as HIV inhibitors for treatment of AIDS)

Supplementary Terms

diazepinone analog antiviral HIV1 AIDS

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)**公開特許公報**（Ａ）　(11)特許出願公開番号
特開2003－119137
（P2003－119137A）
(43)公開日　平成15年４月23日(2003.4.23)

(51)Int.Cl.⁷	識別記号	ＦＩ		ﾃｰﾏｺｰﾄﾞ（参考）
Ａ６１Ｋ	31/382	Ａ６１Ｋ	31/382	４Ｃ０３６
	31/5513		31/5513	４Ｃ０５０
	31/553		31/553	４Ｃ０５６
	31/554		31/554	４Ｃ０７１
Ａ６１Ｐ	31/18	Ａ６１Ｐ	31/18	４Ｃ０７２

審査請求　未請求　請求項の数38　ＯＬ　（全 66 頁）　最終頁に続く

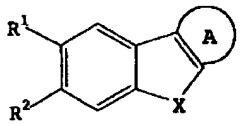
(21)出願番号　特願2001－313130(P2001－313130)
(22)出願日　平成13年10月10日(2001.10.10)

(71)出願人　000004569
日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目２番１号
(72)発明者　中村　健
大阪府高槻市紫町１番１号　日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(72)発明者　渡辺　渡
大阪府高槻市紫町１番１号　日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(74)代理人　100080791
弁理士　高島　一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＨＩＶ阻害剤

(57)【要約】
【解決手段】　一般式（１）
【化１】



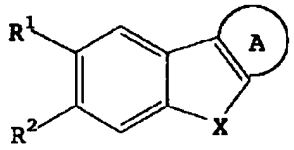
(1)

（式中の各記号は明細書と同義である）で示される化合物（以下、化合物（１））またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなるＨＩＶ阻害剤。
【効果】　本発明化合物（１）およびその医薬上許容される塩は、潜伏状態の感染細胞からのＨＩＶ増殖を抑制する。これにより、ＨＩＶの感染からエイズ発症までの潜伏期に見られるウイルスの増殖を抑制することが可能である。

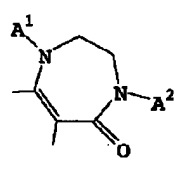
【特許請求の範囲】

【請求項１】　有効成分として、一般式（１）

【化１】

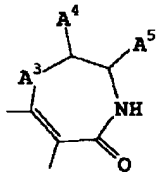


(1)



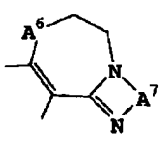
(Aa)

、



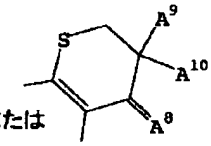
(Ab)

、



(Ac)

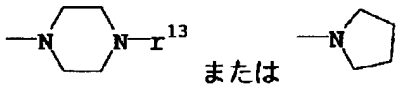
または



(Ad)

（式中、A^1は、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のヒドロキシアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、フェニルアルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、炭素数２～１１のアシル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基または－（CH_2）$_n$－r^{10}｛ここで、r^{10}は、－ＣＯ－Ｎ（r^{11}）（r^{12}）（ここで、r^{11}およびr^{12}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基であるか、あるいはr^{11}とr^{12}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

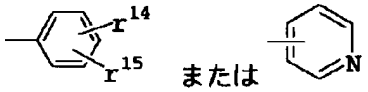
【化３】



または

（式中、r^{13}は、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）を形成してもよい）、

【化４】



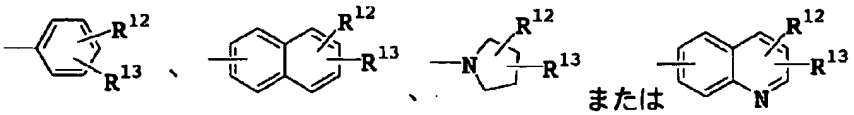
または

（式中、r^{14}およびr^{15}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基または５－テトラゾリル基である）であり、ｎは１～４の整数である｝であり、A^2は、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、ベンジル基、炭素数２～１１のアシル基、アシルオキシアルキル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基、シアノアルキル基または各アルキル基の炭素数が１～６であるジアルキルカルバモイル基であり、A^3は、－Ｏ－、－Ｓ－または－Ｎ（r^{30}）－｛ここで、r^{30}は、水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはベンジル基（ここで、該ベンジル基は、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基で置換されていてもよい）である｝であり、A^4およびA^5は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基を示すか、あるいはA^4とA^5が結合している炭素原子と一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく、A^6は、－Ｓ－、－ＳＯ－または－Ｎ（r^{60}）－（ここで、r^{60}は炭素数１～６のアルキル基または炭素数２～６のアルケニル基である）であり、A^7は、－Ｎ＝Ｎ－、－ＮＨ－ＣＯ－、－CH_2－CH_2－、－Ｏ－ＣＯ－、－Ｏ－ＣＳ－、－Ｎ＝Ｃ（r^{70}）－または－ＣＨ＝Ｃ（r^{70}）－（ここで、r^{70}は水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）であり（但し、これらの基は、＞Ｃ＝Ｎ－基の窒素原子に結合する原子から表している）、A^8は、＝Ｎ－Ｏ－r^{80}（ここで、r^{80}は、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～１１のアシル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基または炭素数２～７のカルバモイルアルキル基である）、＝Ｎ－ＮＨ－r^{81}（ここで、r^{81}は、炭素数２～１１のアシル基またはカルバモイル基である）または＝Ｃ－Ｃ（＝Ｏ）－r^{82}（ここで、r^{82}は、炭素数１～６のアルコキシ基またはアミノ基である）でありA^9およびA^{10}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）であり；R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数２～１１のアシル基、カルボキシル基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、５－テトラゾリル基、－Ｏ－R^{10}｛ここで、R^{10}は、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、－SO_2－R^{11}（ここで、R^{11}は、炭素数１～６のアルキル基、

【化５】

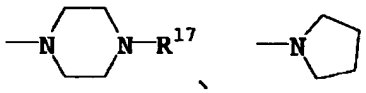
［式中、環Ａは、

【化２】



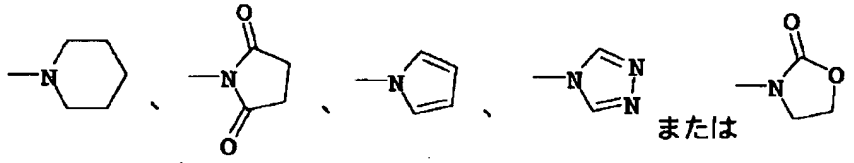
（式中、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはハロゲン原子である）である）、－（CH_2）$_m$－R^{14}（ここで、R^{14}は、各アルキル基の炭素数が１～６であるジアルキルアミノ基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基、シアノ基または窒素原子を１～４個環内に含む５もしくは６員環の複素環残基であり、mは１～４の整数である）、炭素数２～７のアルキルカルバモイル基、各アルキル基の炭素数が１～６であるジアルキルカルバモイル基、炭素数２～７のアルキルアミノチオカルボニル基または各アルキル基の炭素数が１～６であるジアルキルアミノチオカルボニル基である］、－SO_2－N（R^{15}）（R^{16}）［ここで、R^{15}およびR^{16}は、同一または異なって、水素原子または水酸基で置換されていてもよい炭素数１～６のアルキル基であるか、あるいはR^{15}とR^{16}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【化６】



（式中、R^{17}は、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）を形成してもよい］、－CO－N（R^{18}）（R^{19}）（ここで、R^{18}およびR^{19}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基である）、－N（R^{20}）（R^{21}）（ここで、R^{20}およびR^{21}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～１１のアシル基、炭素数１～６のアルキルスルホニル基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基またはアルケニルカルバモイル基であるか、あるいはR^{20}とR^{21}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【化７】



を形成してもよい）、－S－R^{22}［ここで、R^{22}は、炭素数１～６のアルキル基または－CO－N（R^{23}）（R^{24}）（ここで、R^{23}およびR^{24}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）である］、または－SO_2－R^{25}（ここで、R^{25}は、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基またはベンジル基である）であり、Xは、硫黄原子、酸素原子、－CH_2－CH_2－、－CH＝CH－または－C（X^{20}）（X^{21}）－（ここで、X^{20}およびX^{21}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）であり；但し、環Aが式（Aa）で表される環である場合、A^1が炭素数１～６のアルキル基であり、A^2が水素原子である時、R^1は、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、－O－R^{10}（ここで、R^{10}は、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）および－N（R^{20}）（R^{21}）（ここで、R^{20}およびR^{21}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）のいずれでもない］で表される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有してなるＨＩＶ阻害剤。

【請求項２】　環Aが式（Aa）で表される環である、請求項１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３】　R^1が、水素原子、ハロゲン原子、炭素数２～１１のアシル基、カルボキシル基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、５－テトラゾリル基、－O－R^{10}（式中、R^{10}は請求項１と同義である）、－SO_2－N（R^{15}）（R^{16}）（式中、R^{15}およびR^{16}は請求項１と同義である）、－CO－N（R^{18}）（R^{19}）（式中、R^{18}およびR^{19}は請求項１と同義である）、－N（R^{20}）（R^{21}）（式中、R^{20}およびR^{21}は請求項１と同義である）、－S－R^{22}（ここで、R^{22}は請求項１と同義である）または－SO_2－R^{25}（式中、R^{25}は請求項１と同義である）であり、R^2が、水素原子であり、かつXが、硫黄原子または酸素原子である、請求項２記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項４】　Xが硫黄原子である、請求項３記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項５】　R^1が、ハロゲン原子、ニトロ基、－O－R^{10}（式中、R^{10}は請求項１と同義である）または－S－R^{22}（式中、R^{22}は請求項１と同義である）である、請求項４記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項６】　A^1が、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基または－（CH_2）$_n$－r^{10}（式中、nおよびr^{10}は請求項１と同義である）である、請求項５記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項７】　Ｘが酸素原子である、請求項２記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項８】　R^1が、ハロゲン原子、ニトロ基、－Ｏ－R^{10}（式中、R^{10}は請求項１と同義である）または－Ｓ－R^{22}（式中、R^{22}は請求項１と同義である）である、請求項７記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項９】　A^1が、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基または－（CH_2）$_n$－r^{10}（式中、ｎおよびr^{10}は請求項１と同義である）である、請求項８記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１０】　環Ａが式（Ａｂ）で表される環である、請求項１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１１】　R^1およびR^2が、同一または異なって、水素原子、水酸基または炭素数１～６のアルコキシ基であり、かつＸが、－CH_2－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－または－Ｃ（X^{20}）（X^{21}）－（式中、X^{20}およびX^{21}は請求項１と同義である）である、請求項１０記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１２】　A^3が－Ｏ－である、請求項１１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１３】　A^3が－Ｓ－である、請求項１１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１４】　A^3が－Ｎ（r^{30}）－（式中、r^{30}は請求項１と同義である）である、請求項１１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１５】　Ｘが－Ｃ（X^{20}）（X^{21}）－（式中、X^{20}およびX^{21}は請求項１と同義である）である、請求項１０～１４のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１６】　R^1が水素原子であり、R^2が炭素数１～６のアルコキシ基であり、A^4が水素原子であり、かつA^5が水素原子である、請求項１５記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１７】　Ｘが－CH_2－CH_2－である、請求項１０～１４のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１８】　R^1が水素原子であり、R^2が炭素数１～６のアルコキシ基であり、A^4が水素原子であり、かつA^5が水素原子である、請求項１７記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項１９】　Ｘが－ＣＨ＝ＣＨ－である、請求項１０～１４のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２０】　R^1が水素原子であり、R^2が炭素数１～６のアルコキシ基であり、A^4が水素原子であり、かつA^5が水素原子である、請求項１９記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２１】　環Ａが式（Ａｃ）で表される環である、請求項１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２２】　R^1が、水素原子、ニトロ基または炭素数１～６のアルコキシ基であり、R^2は、水素原子であり、かつＸは、硫黄原子である、請求項２１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２３】　R^1が炭素数１～６のアルコキシ基である、請求項２２記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２４】　A^7が－Ｎ＝Ｃ（r^{70}）－または－ＣＨ＝Ｃ（r^{70}）－（式中、r^{70}は請求項１と同義である）である、請求項２１～２３のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２５】　A^6が－Ｓ－である、請求項２１～２４のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２６】　A^6が－Ｎ（r^{60}）－（式中、r^{60}は請求項１と同義である）である、請求項２１～２４のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２７】　環Ａが式（Ａｄ）で表される環である、請求項１記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項２８】　R^1が、炭素数１～６のアルコキシ基であり、R^2が、水素原子であり、かつＸが、硫黄原子である、請求項２７記載のＨＩＶ阻害剤。

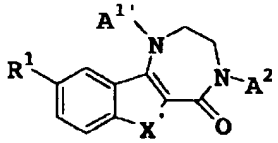
【請求項２９】　R^1が、メトキシ基である、請求項２８記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３０】　A^8が、＝Ｎ－Ｏ－r^{80}（式中、r^{80}は、請求項１と同義である）である、請求項２７～２９のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３１】　r^{80}が、水素原子または炭素数２～１１のアシル基である、請求項２７～３０のいずれかに記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３２】　有効成分として、一般式（１’）

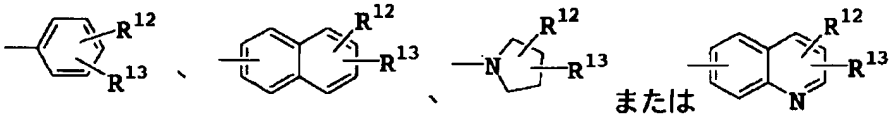
【化８】



(1')

（式中、R^1は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数２～１１のアシル基、カルボキシル基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、５－テトラゾリル基、－Ｏ－R^{10}｛ここで、R^{10}は、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、－SO_2－R^{11}（ここで、R^{11}は、炭素数１～６のアルキル基、

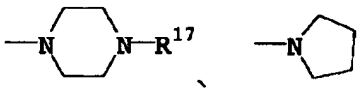
【化９】



または

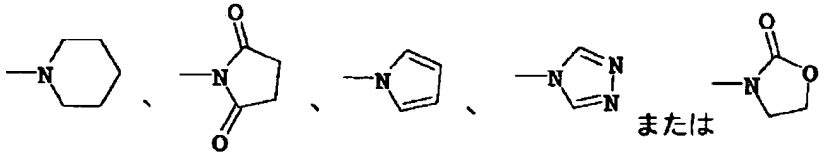
（式中、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはハロゲン原子で

ある）である）、－（CH_2）$_m$－R^{14}（ここで、R^{14}は、各アルキル基の炭素数が１～６であるジアルキルアミノ基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基、シアノ基または窒素原子を１～４個環内に含む５もしくは６員環の複素環残基であり、ｍは１～４の整数である）、炭素数２～７のアルキルカルバモイル基、各アルキル基の炭素数が１～６であるジアルキルカルバモイル基、炭素数２～７のアルキル



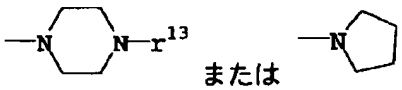
（式中、R^{17}は、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）を形成してもよい]、－CO－N（R^{18}）（R^{19}）（ここで、R^{18}およびR^{19}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはフェニル基である）、－N（R^{20}）（R^{21}）（ここで、R^{20}およびR^{21}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～１１のアシル基、炭素数１～６のアルキルスルホニル基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基またはアルケニルカルバモイル基であるか、あるいはR^{20}とR^{21}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【化１１】



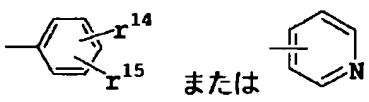
を形成してもよい）、－S－R^{22}[ここで、R^{22}は、炭素数１～６のアルキル基または－CO－N（R^{23}）（R^{24}）（ここで、R^{23}およびR^{24}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）である]、または－SO_2－R^{25}（ここで、R^{25}は、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基またはベンジル基である）であり、A^{1}'は、炭素数１～６のヒドロキシアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、フェニルアルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、炭素数２～１１のアシル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基または－（CH_2）$_n$－r^{10}（ここで、r^{10}は、－CO－N（r^{11}）（r^{12}）（ここで、r^{11}およびr^{12}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基であるか、あるいはr^{11}とr^{12}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【化１２】



（式中、r^{13}は、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）を形成してもよい）、

【化１３】



（式中、r^{14}およびr^{15}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基または５－テトラゾリル基である）であり、ｎは１～４の整数である）であり、A^{2}は、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、ベンジル基、炭素数２～１１のアシル基、アシルオキシアルキル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基、シアノアルキル基または各アルキル基の炭素数が１～６であるジアルキルカルバモイル基であり、X'は、硫黄原子または酸素原子である。）で表される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有してなるＨＩＶ阻害剤。

【請求項３３】　X'が硫黄原子である、請求項３２記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３４】　R^{1}が、ハロゲン原子、ニトロ基、－O－R^{10}（式中、R^{10}は請求項３２と同義である）または－S－R^{22}（式中、R^{22}は請求項３２と同義である）である、請求項３３記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３５】　A^{1}'が、炭素数２～６のアルケニル基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基または－（CH_2）$_n$－r^{10}（式中、ｎおよびr^{10}は請求項３２と同義である）である、請求項３４記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３６】　X'が酸素原子である、請求項３２記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３７】　R^{1}が、ハロゲン原子、ニトロ基、－O－R^{10}（式中、R^{10}は請求項３２と同義である）または－S－R^{22}（式中、R^{22}は請求項３２と同義である）である、請求項３６記載のＨＩＶ阻害剤。

【請求項３８】　A^{1}'が、炭素数２～６のアルケニル

基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基または－（CH_2）$_n$－r^{10}（式中、nおよびr^{10}は請求項３２と同義である）である、請求項３７記載のＨＩＶ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】本発明は、ＨＩＶ阻害剤に関する。

【０００２】

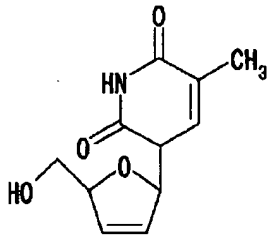
【従来の技術】１９８０年代、同性愛者の間に起こる免疫不全症候群として初めて認知された後天性免疫不全症候群（ａｃｑｕｉｒｅｄ　ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙｓｙｎｄｒｏｍｅ，ＡＩＤＳ；エイズ）は、瞬く間に感染が全世界的に広がり、しかも致死性の高い疾患として知られている。１９８３年、その原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス（ｈｕｍａｎ　ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙｖｉｒｕｓ，ＨＩＶ）が発見された。ＨＩＶ感染者は２０００年時点でおおよそ５０００万人に達し、しかも毎年２００万人もの患者が死亡していると報告されている。

【０００３】ＨＩＶはエンベロープを有するＲＮＡウイルスであり、ゲノムは一本鎖プラス鎖ＲＮＡで、レトロウイルス科のレンチウイルス亜科に分類される。ＨＩＶはウイルス粒子内に逆転写酵素を持ち、ウイルス遺伝情報がＲＮＡからＤＮＡを経て伝達されるのを特徴とする。ＨＩＶはＴ細胞あるいはマクロファージを宿主細胞としており、ＨＩＶがこれらの細胞に感染すると逆転写酵素によってウイルスＤＮＡが合成され、これが細胞の染色体に組み込まれることによって感染が成立する。さらにＨＩＶは、組み込まれたウイルスゲノムの転写によりウイルスＲＮＡをつくり、引き続いて起こるウイルスタンパク質の翻訳によりウイルス材料を揃え、最終的に粒子を形成する。ＨＩＶに感染した細胞の運命として、１）ウイルスが爆発的に増殖するために細胞の死に辿るケース、２）少量のウイルス粒子を産生し続けるかあるいは無産生状態で生き延びるケース、等が存在する。ＨＩＶが個体に感染した場合、２）のようなケースを取り、長期に亘ってウイルスゲノムは体内に潜んでいる。エイズとしての症状が現れた時には、爆発的なウイルス増殖が起こり、また、ＣＤ４陽性Ｔ細胞数の著しい低下が特徴的である。

【０００４】ところで、エイズ治療薬の現状としては、逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤等が数多く使用されている。また一方では、新たな薬理作用を有する化合物の開発も進められている。例えば、逆転写酵素阻害薬としては、特許番号第２９２６２５７号に以下の化合物が開示されている。

【０００５】

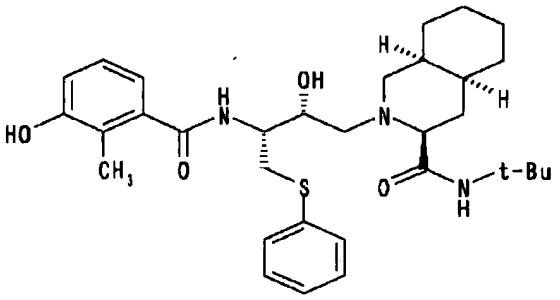
【化１４】



【０００６】また、プロテアーゼ阻害剤としては特許番号第２９５１７２４号に以下の化合物が開示されている。

【０００７】

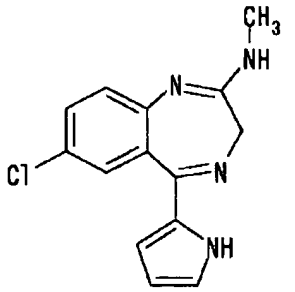
【化１５】



【０００８】更には、ＨＩＶ－ＴＡＴ（転移活性化転写（ｔｒａｎｓａｃｔｉｖａｔｉｎｇｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ））抑制剤として、特開平４－２３０２８０号公報に以下の化合物が開示されている。

【０００９】

【化１６】

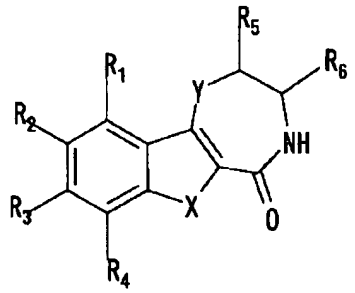


【００１０】ところが、これらの化合物は本願発明化合物と構造は全く異なる。

【００１１】一方、構造的に類似し、かつＨＩＶ抑制活性を有する化合物として、ＷＯ９５／２４４０８号公報及びＷＯ９６／２９０７７号公報に、以下の一般式で示される化合物が開示されている。

【００１２】

【化１７】



【００１３】（式中、R_1、R_2、R_3及びR_4はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、ニトロまたは－NR_8R_9（ここで、R_8及びR_9はそれぞれ独立して水素又は低級アルキルである）であり；R_5及びR_6はそれぞれ独立して水素、低級アルキル又はフェニルであり；XはO、S（O）n又はNR_7であり；YはO、S（O）n又はNR_8であり；R_7は水素、低級アルキル、フェニル、ベンジル、CH_2OR_8又はハロゲンで置換された低級アルキル、フェニル、ベンジルであり；R_8は水素、低級アルキル又はフェニルであり；nは0、1または2の整数であり；但し、XがNHであり、YがNHであり、R_1がHであり、R_3がHであり、そしてR_4がBrである場合、R_2はメチルではない。）

【００１４】しかしながら、これらの文献（WO９５／２４４０８号公報及びWO９６／２９０７７号公報）の化合物は、本願発明化合物と構造的に同一ではない。文献化合物に対する本願化合物の違いを以下に挙げる。第一に、文献化合物は三環性であるのに対して、本発明化合物は四環性のものも包含している。第二に、文献中の三環性化合物は七員環を必須とするのに対して、本願の三環性化合物は七員環を有さないものも包含する。第三に、当該文献中、XがOやSである化合物は、XがO、Sであり、環Aが７員環である場合の本発明化合物と類似していると考えられるが、R^1が異なっており、同一化合物ではない。さらに、当該文献には、抗ＨＩＶの作用機序については、本願の如きＨＩＶのＤＮＡ　ＬＴＲからの転写阻害作用を有する等の記載はないばかりか、それを示唆するデータの開示も全くない。

【００１５】

【発明が解決しようとする課題】現在、エイズの治療薬としては、逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤（ウイルス前駆体蛋白質の機能蛋白質及び構造蛋白質へのプロセッシングに関与する酵素の阻害剤）が使用されている。また最近は、これらの薬剤を２乃至３剤併用することによるＨＡＡＲＴ（ｈｉｇｈｌｙ　ａｃｔｉｖｅ　ａｎｔｉｒｅｔｒｏｖｉｒａｌ　ｔｈｅｒａｐｙ）療法が実施されており、その効果が認められている。しかしながら、これらの薬剤に対する耐性ウイルスが容易に出現することや、また長期間に亘って服薬しなければならないために薬剤による副作用が現れることが問題となっている。更に、ＨＡＡＲＴ療法では生体内に潜んでいる状態のウイルスを完全に駆除できないため、服用を中断すると爆発的なウイルス増殖が起こってしまう。したがって、新しい作用機序のＨＩＶ阻害剤の開発が強く望まれている。

【００１６】

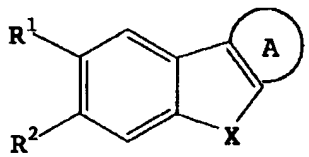
【課題を解決するための手段】逆転写酵素阻害剤はウイルスのライフサイクルにおける初期過程（ウイルスＤＮＡの宿主染色体への組み込み以前の過程）で、また、プロテアーゼ阻害剤はその後期過程（ウイルス前駆体蛋白質のプロセッシングと粒子形成に関与）でＨＩＶに作用する。これに対して、下式（１）の構造を有する本発明化合物は、これまでの阻害剤と異なり、潜伏状態の感染細胞からのＨＩＶ増殖を抑制する。これにより、ＨＩＶの感染からエイズ発症までの潜伏期に見られるウイルスの増殖を抑制することが可能であることを本願発明者らは見出し、本発明を完成するに至った。また、本発明化合物はＨＡＡＲＴ治療時及び治療中断後に服用することで、生体内のＨＩＶ増殖を抑制すると考えられる。

【００１７】より詳しくは、下記［１］～［３８］に示す通りである。

［１］有効成分として、一般式（１）

【００１８】

【化１８】

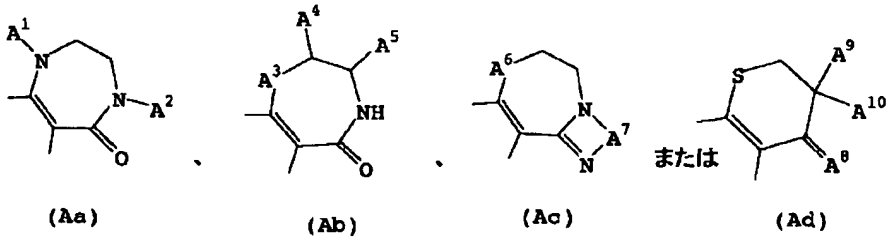


(1)

【００１９】［式中、環Aは、

【００２０】

【化１９】



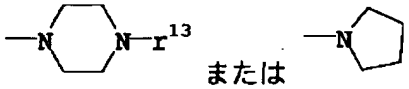
(Aa)　(Ab)　(Ac)　(Ad)

【００２１】（式中、A^1は、炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のヒドロキシアルキル基、炭素数２～

6のアルケニル基、フェニルアルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、炭素数2～11のアシル基、炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基または－（CH_2）$_n$－r^{10}｛ここで、r^{10}は、－CO－N（r^{11}）（r^{12}）（ここで、r^{11}およびr^{12}は、同一または異なって、水素原子または炭素数1～6のアルキル基であるか、あるいはr^{11}とr^{12}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【0022】

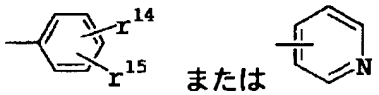
【化20】



【0023】（式中、r^{13}は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基である）を形成してもよい）、

【0024】

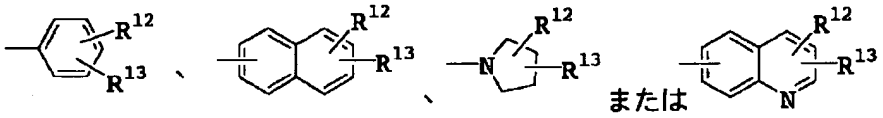
【化21】



【0025】（式中、r^{14}およびr^{15}は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基または5－テトラゾリル基である）であり、nは1～4の整数である｝であり、A^2は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、ベンジル基、炭素数2～11のアシル基、アシルオキシアルキル基、炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基、シアノアルキル基または各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルカルバモイル基であり、A^3は、－O－、－S－または－N（r^{30}）－｛ここで、r^{30}は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはベンジル基（ここで、該ベンジル基は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基で置換されていてもよい）である｝であり、A^4およびA^5は、同一または異なって、水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示すか、あるいはA^4とA^5が結合している炭素原子と一緒になってシクロヘキサン環を形成してもよく、A^6は、－S－、－SO－または－N（r^{60}）－（ここで、r^{60}は炭素数1～6のアルキル基または炭素数2～6のアルケニル基である）であり、A^7は、－N＝N－、－NH－CO－、－CH_2－CH_2－、－O－CO－、－O－CS－、－N＝C（r^{70}）－または－CH＝C（r^{70}）－（ここで、r^{70}は水素原子または炭素数1～6のアルキル基である）であり（但し、これらの基は、＞C＝N－基の窒素原子に結合する原子から表している）、A^8は、＝N－O－r^{80}（ここで、r^{80}は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～11のアシル基、炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基または炭素数2～7のカルバモイルアルキル基である）、＝N－NH－r^{81}（ここで、r^{81}は、炭素数2～11のアシル基またはカルバモイル基である）または＝C－C（＝O）－r^{82}（ここで、r^{82}は、炭素数1～6のアルコキシ基またはアミノ基である）でありA^9およびA^{10}は、同一または異なって、水素原子または炭素数1～6のアルキル基である）であり；R^1およびR^2は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数2～11のアシル基、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、5－テトラゾリル基、－O－R^{10}｛ここで、R^{10}は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、－SO_2－R^{11}（ここで、R^{11}は、炭素数1～6のアルキル基、

【0026】

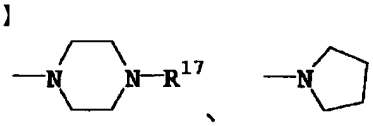
【化22】



【0027】（式中、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはハロゲン原子である）である）、－（CH_2）$_m$－R^{14}（ここで、R^{14}は、各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルアミノ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、シアノ基または窒素原子を1～4個環内に含む5もしくは6員環の複素環残基であり、mは1～4の整数である）、炭素数2～7のアルキルカルバモイル基、各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルカルバモイル基、炭素数2～7のアルキルアミノチオカルボニル基または各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルアミノチオカルボニル基である｝、－SO_2－N（R^{15}）（R^{16}）｛ここで、R^{15}およびR^{16}は、同一または異なって、水素原子または水酸基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基であるか、あるいはR^{15}とR^{16}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【0028】

【化23】

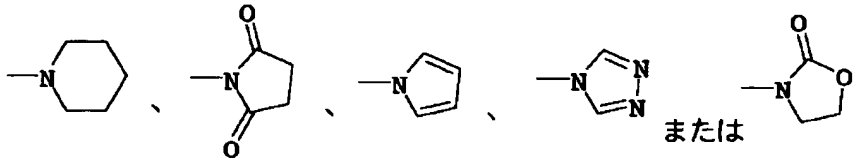


【0029】（式中、R^{17}は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基である）を形成してもよい｝、－CO－N（R^{18}）（R^{19}）（ここで、R^{18}およびR^{19}は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル

基またはフェニル基である）、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{21}）（ここで、Ｒ^{20}およびＲ^{21}は、同一または異なって、水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～１１のアシル基、炭素数１～６のアルキルスルホニル基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基またはアルケニルカルバモイル基であるか、あるいはＲ^{20}とＲ^{21}とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【００３０】

【化２４】



【００３１】を形成してもよい）、－Ｓ－Ｒ^{22}〔ここで、Ｒ^{22}は、炭素数１～６のアルキル基または－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{23}）（Ｒ^{24}）（ここで、Ｒ^{23}およびＲ^{24}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）である〕、または－SO_2－Ｒ^{25}（ここで、Ｒ^{25}は、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基またはベンジル基である）であり、Ｘは、硫黄原子、酸素原子、－CH_2－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－または－Ｃ（Ｘ^{20}）（Ｘ^{21}）－（ここで、Ｘ^{20}およびＸ^{21}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）であり；但し、環Ａが式（Ａａ）で表される環である場合、Ａ^1が炭素数１～６のアルキル基であり、Ａ^2が水素原子である時、Ｒ^1は、水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、－Ｏ－Ｒ^{10}（ここで、Ｒ^{10}は、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）および－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{21}）（ここで、Ｒ^{20}およびＲ^{21}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～６のアルキル基である）のいずれでもない〕で表される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有してなるＨＩＶ阻害剤。

〔２〕環Ａが式（Ａａ）で表される環である、上記〔１〕のＨＩＶ阻害剤。

〔３〕Ｒ^1が、水素原子、ハロゲン原子、炭素数２～１１のアシル基、カルボキシル基、炭素数２～７のアルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、５－テトラゾリル基、－Ｏ－Ｒ^{10}（式中、Ｒ^{10}は上記〔１〕と同義である）、－SO_2－Ｎ（Ｒ^{15}）（Ｒ^{16}）（式中、Ｒ^{15}およびＲ^{16}は上記〔１〕と同義である）、－ＣＯ－Ｎ（Ｒ^{18}）（Ｒ^{19}）（式中、Ｒ^{18}およびＲ^{19}は上記〔１〕と同義である）、－Ｎ（Ｒ^{20}）（Ｒ^{21}）（式中、Ｒ^{20}およびＲ^{21}は上記〔１〕と同義である）、－Ｓ－Ｒ^{22}（ここで、Ｒ^{22}は上記〔１〕と同義である）または－SO_2－Ｒ^{25}（式中、Ｒ^{25}は上記〔１〕と同義である）であり、Ｒ^2が、水素原子であり、かつＸが、硫黄原子または酸素原子である、上記〔２〕のＨＩＶ阻害剤。

〔４〕Ｘが硫黄原子である、上記〔３〕のＨＩＶ阻害剤。

〔５〕Ｒ^1が、ハロゲン原子、ニトロ基、－Ｏ－Ｒ^{10}（式中、Ｒ^{10}は上記〔１〕と同義である）または－Ｓ－Ｒ^{22}（式中、Ｒ^{22}は上記〔１〕と同義である）である、上記〔４〕のＨＩＶ阻害剤。

〔６〕Ａ^1が、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基または－（CH_2）$_n$－ｒ^{10}（式中、ｎおよびｒ^{10}は上記〔１〕と同義である）である、上記〔５〕のＨＩＶ阻害剤。

〔７〕Ｘが酸素原子である、上記〔２〕のＨＩＶ阻害剤。

〔８〕Ｒ^1が、ハロゲン原子、ニトロ基、－Ｏ－Ｒ^{10}（式中、Ｒ^{10}は上記〔１〕と同義である）または－Ｓ－Ｒ^{22}（式中、Ｒ^{22}は上記〔１〕と同義である）である、上記〔７〕のＨＩＶ阻害剤。

〔９〕Ａ^1が、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基または－（CH_2）$_n$－ｒ^{10}（式中、ｎおよびｒ^{10}は上記〔１〕と同義である）である、上記〔８〕のＨＩＶ阻害剤。

〔１０〕環Ａが式（Ａｂ）で表される環である、上記〔１〕のＨＩＶ阻害剤。

〔１１〕Ｒ^1およびＲ^2が、同一または異なって、水素原子、水酸基または炭素数１～６のアルコキシ基であり、かつＸが、－CH_2－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－または－Ｃ（Ｘ^{20}）（Ｘ^{21}）－（式中、Ｘ^{20}およびＸ^{21}は上記〔１〕と同義である）である、上記〔１０〕のＨＩＶ阻害剤。

〔１２〕Ａ^3が－Ｏ－である、上記〔１１〕のＨＩＶ阻害剤。

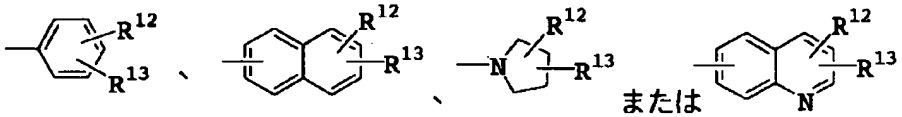
〔１３〕Ａ^3が－Ｓ－である、上記〔１１〕のＨＩＶ阻害剤。

〔１４〕Ａ^3が－Ｎ（ｒ^{30}）－（式中、ｒ^{30}は上記〔１〕と同義である）である、上記〔１１〕のＨＩＶ阻害剤。

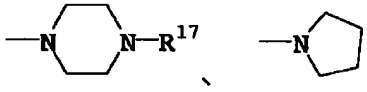
〔１５〕Ｘが－Ｃ（Ｘ^{20}）（Ｘ^{21}）－（式中、Ｘ^{20}およびＸ^{21}は上記〔１〕と同義である〕である、上記〔１０〕～〔１４〕のいずれかのＨＩＶ阻害剤。

〔１６〕Ｒ^1が水素原子であり、Ｒ^2が炭素数１～６のアルコキシ基であり、Ａ^4が水素原子であり、かつＡ^5が水素原子である、上記〔１５〕のＨＩＶ阻害剤。

[17] Xが$-CH_2-CH_2-$である、上記[10]～[14]のいずれかのＨＩＶ阻害剤。
[18] R^1が水素原子であり、R^2が炭素数1～6のアルコキシ基であり、A^4が水素原子であり、かつA^5が水素原子である、上記[17]のＨＩＶ阻害剤。
[19] Xが$-CH=CH-$である、上記[10]～[14]のいずれかのＨＩＶ阻害剤。
[20] R^1が水素原子であり、R^2が炭素数1～6のアルコキシ基であり、A^4が水素原子であり、かつA^5が水素原子である、上記[19]のＨＩＶ阻害剤。
[21] 環Aが式（Ａｃ）で表される環である、上記[1]のＨＩＶ阻害剤。
[22] R^1が、水素原子、ニトロ基または炭素数1～6のアルコキシ基であり、R^2は、水素原子であり、かつXは、硫黄原子である、上記[21]のＨＩＶ阻害剤。[23] R^1が炭素数1～6のアルコキシ基である、上記[22]のＨＩＶ阻害剤。
[24] A^7が$-N=C(r^{70})-$または$-CH=C(r^{70})-$（式中、r^{70}は上記[1]と同義である]である、上記[21]～[23]のいずれかのＨＩＶ阻害剤。
[25] A^6が$-S-$である、上記[21]～[24]のいずれかのＨＩＶ阻害剤。
[26] A^6が$-N(r^{60})-$（式中、r^{60}は上記[1]と同義である]である、上記[21]～[24]のいずれかのＨＩＶ阻害剤。
[27] 環Aが式（Ａｄ）で表される環である、上記[1]のＨＩＶ阻害剤。

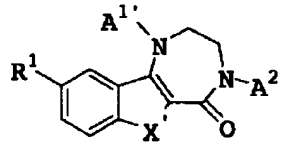


【0035】（式中、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはハロゲン原子である）である）、$-(CH_2)_m-R^{14}$（ここで、R^{14}は、各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルアミノ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、シアノ基または窒素原子を1～4個環内に含む5もしくは6員環の複素環残基であり、mは1～4の整数である）、炭素数2～7のアルキルカルバモイル基、各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルカルバモイル基、炭素数2～7の



【0037】（式中、R^{17}は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基である）を形成してもよい]、$-CO-N(R^{18})(R^{19})$（ここで、R^{18}およびR^{19}は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基である）、$-N(R^{20})(R^{21})$

[28] R^1が、炭素数1～6のアルコキシ基であり、R^2が、水素原子であり、かつXが、硫黄原子である、上記[27]のＨＩＶ阻害剤。
[29] R^1が、メトキシ基である、上記[28]のＨＩＶ阻害剤。
[30] A^8が、$=N-O-r^{80}$（式中、r^{80}は、上記[1]と同義である]である、上記[27]～[29]のいずれかのＨＩＶ阻害剤。
[31] r^{80}が、水素原子または炭素数2～11のアシル基である、上記[27]～[30]のいずれかのＨＩＶ阻害剤。
[32] 有効成分として、一般式（1'）
【0032】
【化25】



(1')

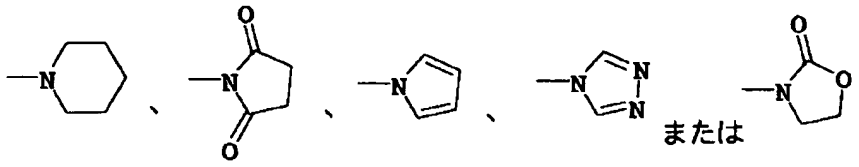
【0033】（式中、R^1は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数2～11のアシル基、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、5－テトラゾリル基、$-O-R^{10}$[ここで、R^{10}は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、$-SO_2-R^{11}$（ここで、R^{11}は、炭素数1～6のアルキル基、
【0034】
【化26】

【0035】（式中、R^{12}およびR^{13}は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはハロゲン原子である）である）、$-(CH_2)_m-R^{14}$（ここで、R^{14}は、各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルアミノ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、シアノ基または窒素原子を1～4個環内に含む5もしくは6員環の複素環残基であり、mは1～4の整数である）、炭素数2～7のアルキルカルバモイル基、各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルカルバモイル基、炭素数2～7のアルキルアミノチオカルボニル基または各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルアミノチオカルボニル基である]、$-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$[ここで、R^{15}およびR^{16}は、同一または異なって、水素原子または水酸基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基であるか、あるいはR^{15}とR^{16}とが隣接する窒素原子と一緒になって、
【0036】
【化27】

（ここで、R^{20}およびR^{21}は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～11のアシル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基またはアルケニルカルバモイル基であるか、あるいはR^{20}とR^{21}とが隣接す

る窒素原子と一緒になって、

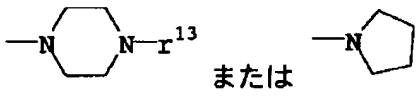
【0038】



【0039】を形成してもよい)、-S-R22[ここで、R22は、炭素数1～6のアルキル基または-CO-N(R23)(R24)(ここで、R23およびR24は、同一または異なって、水素原子または炭素数1～6のアルキル基である)である]、または-SO_2-R25(ここで、R25は、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基またはベンジル基である)であり、A1'は、炭素数1～6のヒドロキシアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、フェニルアルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、炭素数2～11のアシル基、炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基または-$(CH_2)_n$-r10(ここで、r10は、-CO-N(r11)(r12)(ここで、r11およびr12は、同一または異なって、水素原子または炭素数1～6のアルキル基であるか、あるいはr11とr12とが隣接する窒素原子と一緒になって、

【0040】

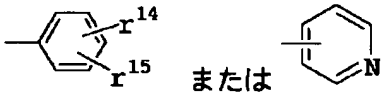
【化29】



【0041】(式中、r13は、水素原子または炭素数1～6のアルキル基である)を形成してもよい)、

【0042】

【化30】



【0043】(式中、r14およびr15は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基または5-テトラゾリル基である)であり、nは1～4の整数である)であり、A2は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、ベンジル基、炭素数2～11のアシル基、アシルオキシアルキル基、炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基、シアノアルキル基または各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルカルバモイル基であり、X'は、硫黄原子または酸素原子である。)で表される化合物、またはその製薬上許容される塩を含有してなるHIV阻害剤。

【化28】

[33]X'が硫黄原子である、上記[32]のHIV阻害剤。

[34]R1が、ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R10(式中、R10は上記[32]と同義である)または-S-R22(式中、R22は上記[32]と同義である)である、上記[33]のHIV阻害剤。

[35]A1'が、炭素数2～6のアルケニル基、アルキニル基、炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基または-$(CH_2)_n$-r10(式中、nおよびr10は上記[32]と同義である)である、上記[34]のHIV阻害剤。

[36]X'が酸素原子である、上記[32]のHIV阻害剤。

[37]R1が、ハロゲン原子、ニトロ基、-O-R10(式中、R10は上記[32]と同義である)または-S-R22(式中、R22は上記[32]と同義である)である、上記[36]のHIV阻害剤。

[38]A1'が、炭素数2～6のアルケニル基、アルキニル基、炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基または-$(CH_2)_n$-r10(式中、nおよびr10は上記[32]と同義である)である、上記[37]のHIV阻害剤。

【0044】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明における「ハロゲン原子」とは、臭素原子、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子である。R1においては臭素原子、フッ素原子、塩素原子、R12およびR13においては塩素原子、r14およびr15においては塩素原子、フッ素原子が好ましい。r30におけるベンジル基の置換基であるハロゲン原子としては、塩素原子が好ましい。

【0045】「炭素数1～6のアルキル基」とは、炭素数が1～6である直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。A9及びA10においては、炭素数1～4のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基)が好ましく、特に好ましくはメチル基である。r80においては、炭素数1～4のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基)が好ましく、特にメチル基が好ましい。R10においては炭素

数1～3のアルキル（特にメチル、エチル、n−プロピル、イソプロピル）；R^{11}においてはメチル；R^{12}およびR^{13}においてはメチル；R^{17}においてはメチル；R^{18}およびR^{19}においてはメチル；R^{20}およびR^{21}においてはメチル；R^{22}においてはメチル、エチル；R^{23}およびR^{24}においてはメチル；R^{25}においてはメチル、エチル；A^1においては炭素数2～5のアルキル（特にエチル、n−プロピル、n−ブチル、イソブチル、イソペンチル）；r^{11}およびr^{12}においてはメチル；r^{13}においてはメチル；r^{14}およびr^{15}においてはメチル；A^2においてはメチル、エチル；A^4およびA^5においてはメチル；r^{30}においてはエチル、n−プロピル、n−ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等；X^{20}およびX^{21}においては炭素数1～4のアルキル（例えば、メチル、エチル、n−プロピル、n−ブチル等）が好ましい。r^{60}においては炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n−プロピル基、イソプロピル基、n−ブチル基、イソブチル基）が好ましく、特にイソブチル基が好ましい。r^{70}においては炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n−プロピル基、n−ブチル基）が好ましく、特に好ましくはメチル基である。R^1およびR^2においては炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n−プロピル基、n−ブチル基）が好ましく、特に好ましくはメチル基である。r^{30}におけるベンジル基の置換基である炭素数1～6のアルキル基としては、メチルが好ましい。

【0046】「炭素数1～6のヒドロキシアルキル基」とは、「アルキル基」が上記「炭素数1～6のアルキル基」と同義であり、かつ当該アルキル基が水酸基で置換された基であり、水酸基の置換位置は特に限定はない。例えば、ヒドロキシメチル；1−または2−ヒドロキシエチル；1−、2−または3−ヒドロキシプロピル；1−、2−、3−または4−ヒドロキシブチル；1−、2−、3−、4−または5−ヒドロキシペンチル；1−、2−、3−、4−、5−または6−ヒドロキシヘキシル；2−ヒドロキシ−2−メチルエチルなどが挙げられ、A^1および$A^{1'}$において特に2−ヒドロキシエチルが好ましい。

【0047】「水酸基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基」とは、「炭素数1～6のアルキル基」が上記「炭素数1～6のアルキル基」と同義であり、かつ当該アルキル基が水酸基で置換されていてもよい基であり、水酸基の置換位置は特に限定はない。水酸基で置換されている場合の例示としては、上記「炭素数1～6のヒドロキシアルキル基」と同様なものが挙げられる。R^{15}およびR^{16}においてはメチル、2−ヒドロキシエチルが好ましい。

【0048】「炭素数1～6のアルコキシ基」とは、炭素数が1～6である直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec−ブトキシ基、tert−ブトキシ基、ペントキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。r^{82}においては好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、n−プロポキシ基、n−ブトキシ基）、特に好ましくはメトキシ基である。R^{14}においてはメトキシ、エトキシ；R^{25}においてはエトキシ；r^{14}およびr^{15}においてはメトキシが好ましい。r^{30}におけるベンジル基の置換基である炭素数1～6のアルコキシ基としては、メトキシが好ましい。

【0049】「炭素数2～11のアシル基」とは、例えば、アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイルなど、好ましくは炭素数2～5のアルキルカルボニル）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイルなど）などが挙げられる。R^1およびR^2においては炭素数2～3のアルキルカルボニル（特にアセチル）；R^{20}およびR^{21}においては炭素数2～3のアルキルカルボニル（特にアセチル、プロピオニル）；A^1および$A^{1'}$においては炭素数2～3のアルキルカルボニル（特にアセチル）；A^2においては炭素数2～3のアルキルカルボニル（特にアセチル）、炭素数7～8のアリールカルボニル基（特にベンゾイル）；r^{80}およびr^{81}においては炭素数2～4のアルキルカルボニル（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、特にアセチル基）が好ましい。

【0050】「炭素数2～7のアルコキシカルボニル基」とは、「アルコキシ部」が上記「炭素数1～6のアルコキシ基」と同義である基であり、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基好ましい。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec−ブトキシカルボニル、tert−ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどが挙げられ、R^1およびR^2においてはメトキシカルボニル；R^{14}においてはメトキシカルボニル；R^{20}およびR^{21}においてはエトキシカルボニルが特に好ましい。

【0051】「炭素数3～13のアルコキシカルボニルアルキル基」とは、「アルコキシ部」が炭素数1～6（上記「炭素数1～6のアルコキシ基」と同義）、好ましくは1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ基であり、かつ「アルキル部」が炭素数1～6（上記「炭素数1～6のアルキル基」と同義）、好ましくは1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基である基である。例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル基、sec−ブトキシカルボニルメチル、tert−ブトキシカルボニルメチル、ペン

チルオキシカルボニルメチル、ネオペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチルなど；これらのメチルを、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルなどに置き換えたものなどが挙げられる。r^{80}においては、炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、n－プロポキシカルボニルメチル基、n－ブトキシカルボニルメチル基等）が好ましく、特にメトキシカルボニルメチル基が好ましい。A^1及び$A^{1'}$においてはエトキシカルボニルメチル；A^2においてはメトキシカルボニルメチルが特に好ましい。

【0052】「炭素数2～6のアルケニル基」とは、炭素数2～6である直鎖状または分岐状のアルケニル基であり、例えばビニル基；アリル基；イソプロペニル基；ブテニル基（1－、2－または3－ブテニル基）；2－メチル－2－プロペニル基；ペンテニル基（1－、2－、3－または4－ペンテニル基）；3－メチル－2－ブテニル基；ヘキセニル基（1－、2－、3－、4－または5－ヘキセニル基）等が挙げられ、r^{60}においては2－メチル－2－プロペニル基；R^{10}においてはアリル；R^{25}においてはアリル；A^1および$A^{1'}$においては炭素数3～5のアルケニル（特にアリル、2－メチル－2－プロペニル、3－メチル－2－ブテニル）；A^2においては炭素数3～4のアルケニル（特にアリル、2－メチル－2－プロペニル）が好ましい。

【0053】「フェニルアルケニル基」とは、「アルケニル基」が上記「炭素数2～6のアルケニル基」と同義であり、かつ当該アルケニル基にフェニル基が置換した基であり、フェニル基の置換位置は特に限定ない。例えば、スチリル；1－（2－または3－）フェニル－1－（または－2－）プロペニル；1－（2－、3－または4－）フェニル－1－（－2－または－3－）ブテニル；1－（2－、3－、4－または5－）フェニル－1－（－2－、－3－または－4－）ペンテニル、1－（2－、3－、4－、5－または6－）フェニル－1－（－2－、－3－、－4－または－5－）ヘキセニル；などが挙げられ、A^1及び$A^{1'}$においてはフェニルプロペニル（特に3－フェニル－2－プロペニル）が好ましい。

【0054】「ハロアルケニル基」とは、「アルケニル基」が上記「炭素数2～6のアルケニル基」と同義であり、かつ「ハロゲン原子」が上記「ハロゲン原子」と同義である基であり、ハロゲン原子の置換位置は特に限定はない。ハロアルケニル基としては、例えば、1－（または2－）クロロビニル；1－（2－または3－）クロロ－1－（または－2－）プロペニル；1－（2－、3－または4－）クロロ－1－（－2－または－3－）ブテニル；1－（2－、3－、4－または5－）クロロ－1－（－2－、－3－または－4－）ペンテニル、1－（2－、3－、4－、5－または6－）クロロ－1－（－2－、－3－、－4－または－5－）ヘキセニル；これらのクロロをブロモ、ヨードまたはフルオロに置換したものなどが挙げられ、A^1及び$A^{1'}$においてはクロロプロペニル（特に2－クロロ－2－プロペニル）が好ましい。

【0055】「炭素数2～7のカルバモイルアルキル基」とは、「アルキル基」が上記「炭素数1～6のアルキル基」と同義であり、当該アルキル基がカルバモイル基で置換された基であり、カルバモイル基の置換位置は特に限定はない。例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルプロピル基、カルバモイルブチル基、カルバモイルペンチル基又はカルバモイルヘキシル基等であり、好ましくはカルバモイルメチル基である。r^{80}においては、炭素数2～5のカルバモイルアルキル基（例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルプロピル基、カルバモイルブチル基）が好ましく、特に好ましくはカルバモイルメチル基である。

【0056】「各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルアミノ基」とは、各「アルキル部」が上記「炭素数1～6のアルキル基」と同義であり、かつ各アルキル基は同一でも異なっていてもどちらでもよい基であり、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノなどが挙げられ、R^{14}においては特にジメチルアミノが好ましい。

【0057】「窒素原子を1～4個環内に含む5もしくは6員環の複素環残基」とは、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピラジニル、テトラゾリル；ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジニルなどが挙げられ、R^{14}においてはピリジル、5－テトラゾリルが特に好ましい。

【0058】「炭素数2～7のアルキルカルバモイル基」において、「アルキル部」が上記「炭素数1～6のアルキル基」と同義である基であり、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイルなどが挙げられる。

【0059】「各アルキル基の炭素数が1～6であるジアルキルカルバモイル基」とは、各「アルキル部」が上記「炭素数1～6のアルキル基」と同義であり、かつ、各「アルキル基」は同一または異なる基であり、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジペンチルカルバモイル、ジヘキシルカルバモイルなどが挙げられ、R^{10}およびA^2においてはジメチルカルバモイルが特に好ましい。

【0060】「各アルキル基の炭素数が1～6であるジ

アルキルアミノチオカルボニル基」とは、各「アルキル部」が上記「炭素数１～６のアルキル基」と同義であり、各アルキル基は同一または異なる基であり、例えば、ジメチルアミノチオカルボニル、ジエチルアミノチオカルボニル、ジプロピルアミノチオカルボニル、ジブチルアミノチオカルボニル、ジペンチルアミノチオカルボニル、ジヘキシルアミノチオカルボニルなどが挙げられ、R^{10}においてはジメチルアミノチオカルボニルが好ましい。

【００６１】「炭素数２～７のアルキルアミノチオカルボニル基」とは、アルキル部が炭素数１～６であるアルキル基であり、かつ上記「炭素数１～６のアルキル基」と同義である基であり、例えば、メチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチルアミノチオカルボニル、ペンチルアミノチオカルボニル、ヘキシルアミノチオカルボニルなどが挙げられる。

【００６２】「カルボキシアルキル基」とは、「アルキル基」が上記「炭素数１～６のアルキル基」と同義であり、かつ該アルキル基がカルボキシル基で置換された基であり、カルボキシル基の置換位置は特に限定はない。アルキル基のどの位置に置換していてもよく、例えば、カルボキシメチル；１－または２－カルボキシエチル；１－、２－または３－カルボキシプロピル；１－、２－、３－または４－カルボキシブチル；１－、２－、３－、４－または５－カルボキシペンチル；１－、２－、３－、４－、５－または６－カルボキシヘキシルなどが挙げられ、A^1及び$A^{1'}$においてはカルボキシメチルが特に好ましい。

【００６３】「炭素数１～６のアルキルスルホニル基」とは、アルキル部が上記「炭素数１～６のアルキル基」と同義である基であり、例えば、メチルスルホニル；エチルスルホニル；１－または２－プロピルスルホニル；１－または２－ブチルスルホニル；１－、２－または３－ペンチルスルホニル；１－、２－または３－ヘキシルスルホニルなどが挙げられ、R^{20}およびR^{21}においてはメチルスルホニルが特に好ましい。

【００６４】「アルケニルカルバモイル基」とは、アルケニル部が好ましい炭素数が２～５である直鎖状または分岐鎖状のアルケニル基である基であり、例えば、ビニルカルバモイル；アリルカルバモイル；１－、２－または３－ブテニルカルバモイル；１－、２－、３－または４－ペンテニルカルバモイル；１－、２－、３－、４－または５－ヘキセニルカルバモイルなどが挙げられ、R^{20}およびR^{21}においてはアリルカルバモイルが特に好ましい。

【００６５】「アルキニル基」とは、好ましい炭素数が２～６、より好ましくは３～５である、直鎖状または分岐鎖状のアルキニル基であり、例えば、エチニル；１－または２－プロピニル；１－、２－または３－ブチニル；１－、２－、３－または４－ペンチニル；１－、２－、３－、４－または５－ヘキシニルなどが挙げられ、A^1及び$A^{1'}$においては特に２－プロピニル、２－ブチニル、２－ペンチニルが好ましい。

【００６６】「アシルオキシアルキル基」とは、アシル部が上記「炭素数２～１１のアシル基」を包含し、「アルキル部」が好ましい炭素数が１～６、より好ましくは１～４である直鎖状または分岐鎖状のアルキル基である基である。例えば、アセチルメチル、プロピオニルメチル、ブチリルメチル、ピバロイルメチル、ベンゾイルメチル、ナフトイルメチルなど；これらのメチルを、エチル、プロピル、ブチルなどに置き換えたものなどが挙げられ、A^2においてはｔｅｒｔ－ブタノイルオキシメチルが特に好ましい。

【００６７】「シアノアルキル基」とは、「アルキル基」が好ましくい炭素数が１～６、より好ましくは１～４である直鎖状または分岐鎖状のアルキル基であり、シアノ基はアルキル基のどの位置に置換していてもよく、例えば、シアノメチル、シアノエチル、シアノブチル、シアノプロピル、シアノペンチル、シアノヘキシルなどが挙げられ、A^2においてはシアノメチルが特に好ましい。

【００６８】R^{10}における$-SO_2-R^{11}$の好ましい具体例としては、ｐ－トリルスルホニル、メチルスルホニル、ｐ－クロロフェニルスルホニル、２－ナフチルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、８－キノリニルスルホニルなどが挙げられる。

【００６９】R^{10}における$-(CH_2)_m-R^{14}$の好ましい具体例としては、ジメチルアミノエチル、２－エトキシエチル、（３－ピリジル）メチル、（２－ピリジル）メチル、メトキシメチル、メトキシカルボニルメチル、シアノメチル、（５－テトラゾリル）メチル、（４－ピリジル）メチルなどが挙げられる。

【００７０】R^1およびR^2における$-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$の具体例としては、ピロリジニルスルホニル、（２－ヒドロキシエチル）アミノスルホニル、４－メチル－ピペラジニルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニルなどが挙げられる。

【００７１】R^1およびR^2における$-CO-N(R^{18})(R^{19})$の好ましい具体例としては、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルが挙げられる。

【００７２】R^1およびR^2における$-N(R^{20})(R^{21})$の好ましい具体例としては、アミノ、エトキシカルボニルアミノ、アリルカルバモイルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、１－ピペリジニル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル、１－ピロリル、１－トリアゾリル、２，４－ジヒドロ－２－オキソオキサゾール－３－イル

が挙げられる。

【００７３】R^1およびR^2における－Ｓ－R^{22}の好ましい具体例としては、メチルチオ、エチルチオ、ジメチルカルバモイルチオなどが挙げられる。

【００７４】R^{22}における－ＣＯ－Ｎ（R^{23}）（R^{24}）の好ましい具体例としては、ジメチルカルバモイルが挙げられる。

【００７５】R^1およびR^2における－SO_2－R^{25}の好ましい具体例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、エトキシスルホニル、アリルスルホニル、ベンジルスルホニルなどが挙げられる。

【００７６】R^1およびR^2における－Ｏ－R^{10}の好ましい具体例としては、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ｎ－プロピルオキシ、ヒドロキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジメチルアミノチオカルボニルオキシ、イソプロピルオキシ；ジメチルアミノエトキシ、２－エトキシエトキシ、（３－ピリジル）メトキシ、（２－ピリジル）メトキシ、メトキシメトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、シアノメトキシ、（５－テトラゾリル）メトキシ、（４－ピリジル）メトキシ；ｐ－トリルスルホニルオキシ、メチルスルホニルオキシ、ｐ－クロロフェニルスルホニルオキシ、２－ナフチルスルホニルオキシ、１－ナフチルスルホニルオキシ、８－キノリニルスルホニルオキシなどが挙げられる。

【００７７】r^{10}における－ＣＯ－Ｎ（r^{11}）（r^{12}）の好ましい具体例としては、ジメチルカルバモイル、カルバモイルなどが挙げられる。

【００７８】A^1および$A^{1'}$における－（CH_2）$_n$－r^{10}の好ましい具体例としては、ジメチルカルバモイルメチル；カルバモイルメチル；４－メチルピペラジニルカルボニルメチル；ピロリジニルカルボニルメチル；ｍ－、ｐ－およびｏ－メトキシベンジル；ｍ－、ｐ－およびｏ－メチルベンジル；ｍ－、ｐ－およびｏ－クロロベンジル；ｍ－およびｐ－ニトロベンジル；ｐ－シアノベンジル；４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ベンジル；ベンジル；ｍ－およびｏ－フルオロベンジル；などが挙げられる。

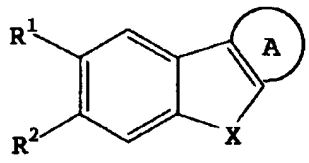
【００７９】R^{11}における置換されていてもよいナフチルおよび置換されていてもよいキノリルにおいて、置換基および結合位は縮合環を構成する環のどちらに存在していてもよい。

【００８０】本発明における５－テトラゾリル基は、１Ｈ－テトラゾール－５－イル、２Ｈ－テトラゾール－５－イルを包含する。

【００８１】本発明において、下記式（１）

【００８２】

【化３１】



(1)

【００８３】（式中、各記号は前記と同義である）で表される化合物、またはその製薬上許容される塩は、これまでの阻害剤とは異なる新しい作用機序により、即ち、宿主染色体に組み込まれたウイルスＤＮＡ（ＬＴＲ）からの転写を阻害することにより、ウイルス増殖を抑制するＨＩＶ阻害剤として有用な化合物群である。また、本願化合物は、これまでの阻害剤と作用機序が異なるため、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤に対する耐性ウイルスの抑制に有効であるとも考えられる。以上から、本願化合物は、ＨＩＶの感染からエイズ発症までの潜伏期に見られるウイルスの増殖を制御することが可能である。

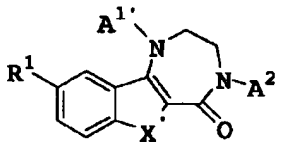
【００８４】また、本発明の式（１）および（１’）の化合物は不斉炭素を有する場合もあり、その場合、光学的に純粋なエナンチオマー、そのラセミ体、あるいはそれらの組合せおよび比率が任意である混合物が存在し、本発明はそれらのいかなる異性体からなるＨＩＶ阻害剤をも包含する。また、ラセミ体の場合には必要であれば光学分割法により、一方の光学活性体のみを得ることができ、不斉合成法を用いれば、直接一方の光学活性体のみを得ることができる。更に、本発明の式（１）および（１’）の化合物は、場合によっては水和物であってもよく、溶媒和物であってもよい。

【００８５】本発明の式（１）の化合物においては、環Ａが前記（Ａａ）で表される基であり、かつR^2が水素原子である場合（以下、化合物（１ａ）ともいう）、好適なR^1は、ハロゲン原子、ニトロ基、－Ｏ－R^{10}（R^{10}は前記と同義である）および－Ｓ－R^{22}（R^{22}は前記と同義である）であり、好適なA^1は、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基および－（CH_2）$_n$－r^{10}（ｎおよびr^{10}は前記と同義である）である。R^1およびA^1が共に上記した好適な置換基であることがより好ましい。

【００８６】本発明の化合物（１ａ）のうち、式（１’）

【００８７】

【化３２】



(1')

【００８８】（式中、各記号は前記と同義である）で表される化合物が好ましく、該化合物における、好適なＲ

^{1}は、ハロゲン原子、ニトロ基、－Ｏ－R^{10}（R^{10}は前記と同義である）および－Ｓ－R^{22}（R^{22}は前記と同義である）であり、好適な$A^{1'}$は、炭素数２～６のアルケニル基、アルキニル基、炭素数３～１３のアルコキシカルボニルアルキル基および－（CH_2）$_n$－r^{10}（ｎおよびr^{10}は前記と同義である）である。R^1および$A^{1'}$が共に上記した好適な置換基であることがより好ましい。

【００８９】本発明の式（１）の化合物においては、環Ａが前記（Ａｂ）で表される基である場合（以下、化合物（１ｂ）ともいう）、好適なR^1は、水素原子であり、R^2は、炭素数１～６のアルコキシ基であり、好適なA^4およびA^5は、水素原子であり、好適なA^3は、－Ｏ－、－Ｓ－または－Ｎ（r^{30}）－（ここで、r^{30}は、水素原子、炭素数１～６のアルキル基またはベンジル基（ここで、該ベンジル基は、メチル基、メトキシ基、塩素原子またはニトロ基で置換されていてもよい）である）であり、好適なＸは、－CH_2－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－または－Ｃ（X^{20}）（X^{21}）－（ここで、X^{20}およびX^{21}は、同一または異なって、水素原子または炭素数１～４のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基）である）である。

【００９０】本発明の式（１）の化合物においては、環Ａが前記（Ａｃ）で表される基であり、かつR^2が水素原子である場合（以下、化合物（１ｃ）ともいう）、好適なR^1は、炭素数１～６のアルコキシ基（具体的にはメトキシ基）であり、好適なA^6は、－Ｓ－または－Ｎ（r^{60}）－（r^{60}は炭素数１～４のアルキル基（具体的にはイソブチル基）または炭素数２～６のアルケニル基（具体的には２－メチル－２－プロペニル基）が好ましい）であり、好適なA^7は、－Ｎ＝Ｃ（r^{70}）－または－ＣＨ＝Ｃ（r^{70}）－（r^{70}としては、水素原子または炭素数１～４のアルキル基（具体的にはメチル基）が好ましい）である。

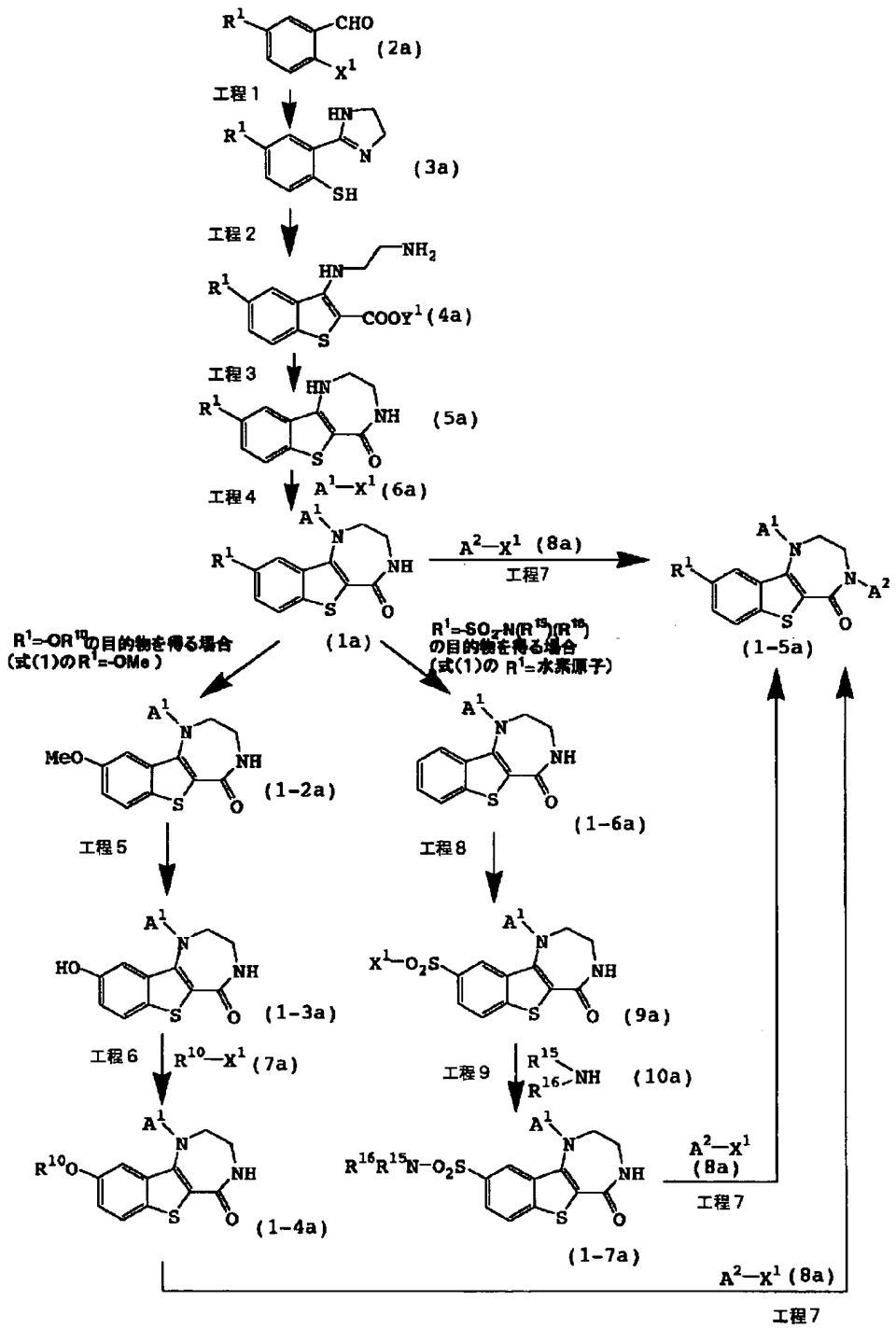
【００９１】本発明の式（１）の化合物においては、環Ａが前記（Ａｄ）で表される基であり、かつR^2が水素原子である場合（以下、化合物（１ｄ）ともいう）、好適なR^1はメトキシ基であり、好適なA^9及びA^{10}は水素原子又はメチル基であり、好適なA^8は＝Ｎ－Ｏ－r^{80}（r^{80}は水素原子又はアセチル基が好ましい）である。

【００９２】以下に、化合物（１ａ）の製造方法である製造方法１および２を説明する。上記式（１’）で表される化合物も同様な方法によって得ることができ、上記式（１’）で表される化合物は、下記製造方法におけるA^1を$A^{1'}$に置きかえた下記製造方法１および２で得ることができる。化合物（１ａ）および式（１’）の化合物の製造方法は、下記製造方法に限定されず、これらに準じた方法によっても合成することができる。尚、各製造方法において使用する各化合物は、必要に応じて常法によって、保護や脱保護してもよい。

【００９３】製造方法１

【００９４】

【化３３】



【００９５】（式中、R^1、A^1、A^2、R^{10}、R^{15}およびR^{16}は前記と同じであり、X^1はハロゲン原子であり、Y^1は炭素数１～６のアルキル基、アリール基又はアラルキル基である）

【００９６】工程１

反応溶媒中、アルデヒド化合物（２ａ）とエチレンジアミンとを反応させ、更にその反応物を硫黄と反応させることによって、チオール化合物（３ａ）を得ることができる。具体的には、例えば、アルデヒド化合物（２ａ）の反応溶媒の溶液にエチレンジアミンを加えて加熱する。反応終了後、これに硫黄を加えて撹拌することによって、チオール化合物（３ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、エトキシエタノール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、５０℃乃至１５０℃で、好ましくは１００℃乃至１３０℃である。

【００９７】工程２
反応溶媒中、塩基の存在下、チオール化合物（３ａ）をハロ酢酸エステルと反応させることによって、ベンゾチオフェン化合物（４ａ）を得ることができる。具体的には、例えば、反応溶媒にチオール化合物（３ａ）及びハロ酢酸エステルを加えて撹拌後、これに塩基を添加することによって、ベンゾチオフェン化合物（４ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応させるハロ酢酸エステルとしては、例えば、ブロモ酢酸メチル、クロロ酢酸メチル、ブロモ酢酸エチル、クロロ酢酸エチル等が挙げられる。反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物；炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の各種炭酸塩；ピロリジン、ピペリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等の有機塩基等を用いてもよい。反応温度は、０℃乃至１５０℃で、好ましくは室温乃至１００℃である。
【００９８】工程３
反応溶媒中、塩基の存在下、ベンゾチオフェン化合物（４ａ）を加熱撹拌することによって、ジアゼピン化合物（５ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウム　エトキシド等の金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いることができる。反応温度は、０℃乃至１００℃で、好ましくは室温乃至９０℃である。
【００９９】工程４
反応溶媒中、塩基及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシランの存在下、ジアゼピン化合物（５ａ）とA^1-X^1（式中、A^1およびX^1は前記と同義である）で表される化合物（６ａ）を反応させることにより、目的化合物（１ａ）を得ることができる。該反応は、不活性ガス（例えばアルゴンガス）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、ジアゼピン化合物（５ａ）の反応溶媒の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシランを加えて撹拌する。これに塩基を加えて撹拌し、化合物（６ａ）を加えて更に撹拌することにより、目的化合物（１ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒；ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、カリウム ｔｅｒｔ－ブトキシド等の無機塩基を用いることができる。反応温度は、０℃乃至８０℃で、好ましくは０℃乃至室温である。尚、化合物（１ａ）を後記工程７と同様な反応に付すことにより、目的化合物の一つである化合物（１－５ａ）を得ることができる。
【０１００】（$R^1=-O-R^{10}$の目的物を得る場合）
$R^1=-O-R^{10}$である本発明化合物は、前記工程１～４および後記工程７によって得ることができるが、R^1が－ＯＭｅである化合物（１ａ）を後記工程５～７に付すことよっても得ることができる。
【０１０１】工程５
反応溶媒中、メトキシ化合物（１－２ａ）を三臭化ホウ素（BBr_3）と反応させることにより、目的化合物の一つであるヒドロキシ化合物（１－３ａ）を得ることができる。該反応は不活性ガス（例えば、アルゴンガス等）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、メトキシ化合物（１－２ａ）と反応溶媒との混合物を撹拌し、これにBBr_3を反応溶媒に溶解した溶液を加え、さらに撹拌することによって、ヒドロキシ化合物（１－３ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、ヘキサン、トルエン、クロロホルム等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、０℃乃至７０℃で、好ましくは０℃乃至室温である。なお、ヒドロキシ化合物（１－３ａ）の単離及び精製は常法で行うことができるが、ヒドロキシ化合物（１－３ａ）は単離後、精製することなく、次工程６に用いることができる。
【０１０２】工程６
反応溶媒中、塩基の存在下、ヒドロキシ化合物（１－３ａ）と$R^{10}-X^1$（式中、R^{10}およびX^1は前記と同義である）で表される化合物（７ａ）を反応させることによって、目的化合物の一つである化合物（１－４ａ）を得ることができる。具体的には、例えば、ヒドロキシ化合物（１－３ａ）の反応溶媒の溶液に、塩基および化合物（７ａ）を加えて撹拌することによって、化合物（１－４ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いることができる。反応温度は、０℃乃至７０℃で、好ましくは０℃乃至室温である。なお、化合物（１－４ａ）は常法によって、単離及び精製することができる。
【０１０３】工程７
反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（１－４ａ）とA^2-X^1（式中、A^2およびX^1は前記と同義である）で表される化合物（８ａ）を反応させることによって、目的化合物の一つである化合物（１－５ａ）を得ることができる。該反応は、不活性ガス（例えば、アルゴンガス

等）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、化合物（１－４ａ）を反応溶媒に溶解した溶液に、塩基及び化合物（８ａ）を加えて撹拌することによって、化合物（１－５ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いることができる。反応温度は、－３０℃乃至１００℃で、好ましくは０℃乃至６０℃である。

【０１０４】（R^1＝－SO_2－N$R^{15}R^{16}$の目的物を得る場合）R^1＝－SO_2－N$R^{15}R^{16}$である本発明化合物は、前記工程１～４および７によって得ることができるが、R^1が水素原子である化合物（１ａ）を後記工程８および９並びに前記工程７に付すことよっても得ることができる。

【０１０５】工程８

反応溶媒中、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド及び塩化チオニルの存在下、ジアゼピン化合物（１－６ａ）をハロスルホン酸と反応させることによりハロスルホン化合物（９ａ）を得ることができる。該反応は不活性ガス（例えば、アルゴンガス等）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、ジアゼピン化合物（１－６ａ）の反応溶媒の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド及び塩化チオニルを加えて撹拌し、これにハロスルホン酸を滴下して撹拌することによって、ハロスルホン化合物（９ａ）を得ることができる。ここで使用するＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドは反応溶媒としても使用することができる。反応溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の非プロトン性溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、４０℃乃至１００℃で、好ましくは５０℃乃至８０℃である。

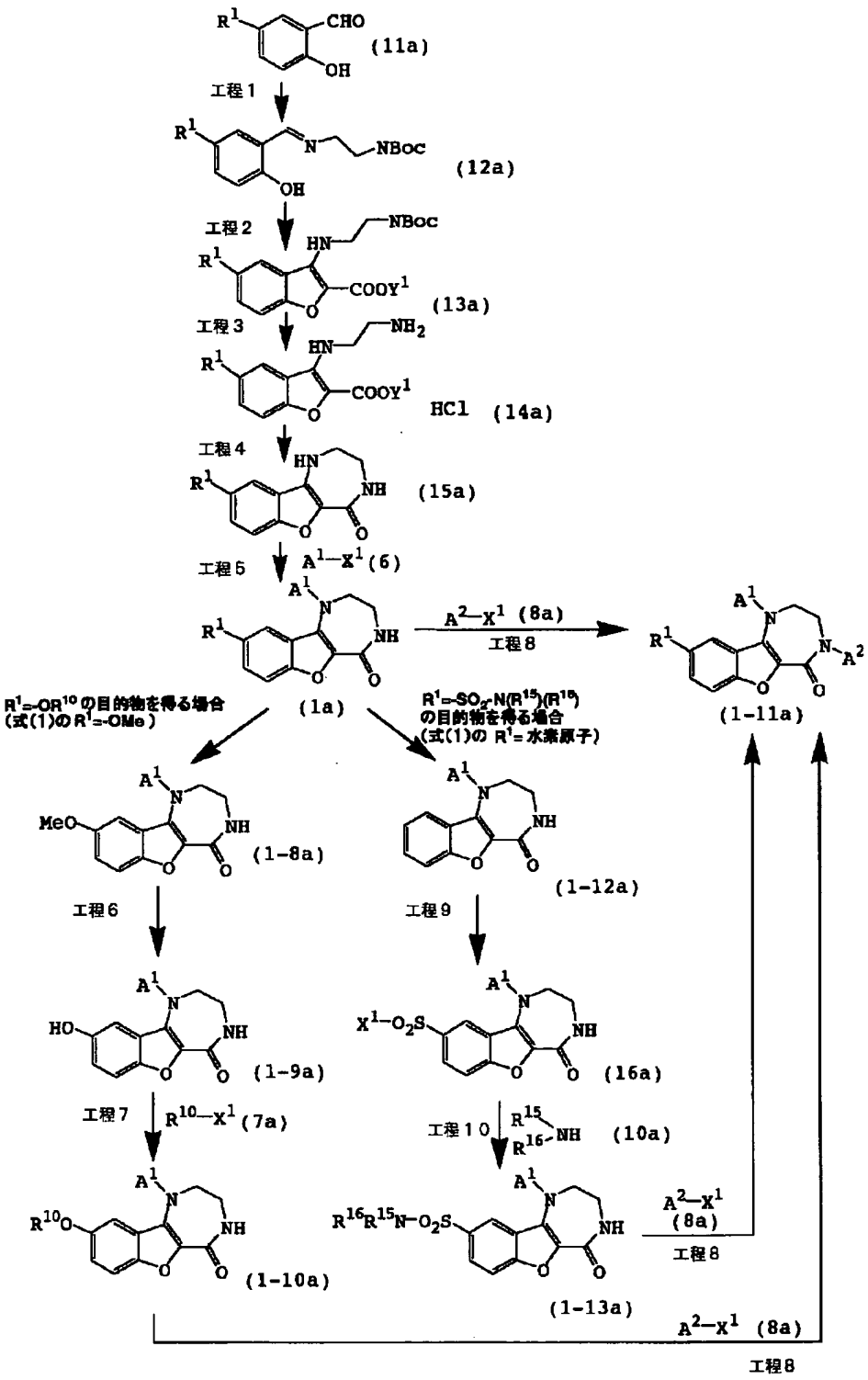
【０１０６】工程９

反応溶媒中、ハロスルホン化合物（９ａ）を$R^{15}R^{16}$Ｎ－Ｈ（式中、R^{15}およびR^{16}は前記と同義である）で表される化合物（１０ａ）と反応させることによって、目的化合物の一つである化合物（１－７ａ）を得ることができる。この反応は不活性ガス（例えば、アルゴンガス等）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、ハロスルホン化合物（９ａ）の反応溶媒の溶液に、化合物（１０ａ）を加えて撹拌することにより、化合物（１－７ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、０℃乃至７０℃で、好ましくは０℃乃至５０℃である。尚、化合物（１－５ａ）を所望の場合は、化合物（１－７ａ）を工程７と同様な方法に付せばよい。

【０１０７】製造方法２

【０１０８】

【化３４】



【０１０９】（式中、R^1、A^1、A^2、R^{10}、R^{15}、R^{16}、X^1およびY^1は前記と同義であり、Ｂｏｃはｔｅｒｔ−ブトキシカルボニル基の略である）

【０１１０】工程１

反応溶媒中、アルデヒド化合物（１１ａ）とＮ−（ｔｅｒｔ−ブトキシカルボニル）エチレンジアミンとを反応させることによって、イミン化合物（１２ａ）を得ることができる。該反応は、不活性ガス（例えば、アルゴンガス等）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、Ｎ−（ｔｅｒｔ−ブトキシカルボニル）エチレンジアミンの反応溶媒の溶液にアルデヒド化合物（１１ａ）を加えて撹拌することにより、イミン化合物（１２ａ）を得ることができる。式中のエチレンジアミンは、Ｂｏｃ基によって保護されているが、こ

れ以外のアミノ保護基で保護されていてもよい。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、－３０℃乃至３０℃で、好ましくは－１０℃乃至１０℃である。なお、イミン化合物（１２ａ）は単離精製することなく、次工程２にそのまま用いることができる。

【０１１１】工程２

反応溶媒中、塩基の存在下、イミン化合物（１２ａ）をジハロ酢酸エステルと反応させることによって、ベンゾフラン化合物（１３ａ）を得ることができる。具体的には、例えば、イミン化合物（１２ａ）の反応溶媒の溶液に、塩基及びジハロ酢酸エステルを加えて撹拌することによって、ベンゾフラン化合物（１３ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物；炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の各種炭酸塩；ピロリジン、ピペリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等の有機塩基等を用いてもよい。ジハロ酢酸エステルとしては、ジクロロ酢酸メチルが好ましい。反応温度は、－１０℃乃至６０℃で、好ましくは０℃乃至室温である。ベンゾフラン化合物（１３ａ）の単離及び精製は、常法で行うことができるが、ベンゾフラン化合物（１３ａ）は単離後、精製することなく、次工程３に使用することができる。

【０１１２】工程３

反応溶媒中、ベンゾフラン化合物（１３ａ）を塩酸と反応させることによって、脱保護したアミンの塩酸塩化合物（１４ａ）を得ることができる。該反応は、不活性ガス（例えば、アルゴンガス等）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、ベンゾフラン化合物（１３ａ）の反応溶媒の溶液に、塩酸を加えて撹拌することによって、アミンの塩酸塩化合物（１４ａ）を得ることができる。当該脱保護反応は、従来公知の方法によって行うことができ、該工程はベンゾフラン化合物（１３ａ）のアミノ保護基の種類によって適宜変更すればよい。反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン系溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。また、塩酸は、反応溶媒の溶液として添加するか、水溶液として用いてもよい。反応温度は、０℃乃至６０℃で、好ましくは室温である。

【０１１３】工程４

反応溶媒中、塩基の存在下、アミンの塩酸塩化合物（１４ａ）を環化することによって、ベンゾフランジアゼピン化合物（１５ａ）を得ることができる。具体的には、例えば、アミンの塩酸塩化合物（１４ａ）の反応溶媒の溶液に、ナトリウムエトキシド等の塩基を加えて撹拌することによってベンゾフランジアゼピン化合物（１５ａ）を得ることができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等のアルコール系溶媒が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いることができる。反応温度は、０℃乃至８０℃で、好ましくは室温である。

【０１１４】工程５

工程５は、前記製造方法１の工程４と同様にして行うことができる。このため、目的化合物（１ａ）は、ベンゾフランジアゼピン化合物（１５ａ）を製造方法１の工程４と同様な反応に付すことにより得ることができる。尚、化合物（１ａ）を後記工程８と同様な反応に付すことにより、目的化合物の一つである化合物（１－１１ａ）を得ることができる。

【０１１５】工程６～工程８

$R^1=-O-R^{10}$である本発明化合物は、前記工程１～５および後記工程８によって得ることができるが、R^1が－ＯＭｅである化合物（１ａ）を後記工程６～８に付すことよっても得ることができる。製造方法２における工程６～８は、製造方法１における工程５～７と同様に行うことができる。即ち、目的化合物の一つである化合物（１－９ａ）は、化合物（１－８ａ）を製造方法１の工程５と同様な反応に付すことにより得ることができ、目的化合物の一つである化合物（１－１０ａ）は、化合物（１－９ａ）を製造方法１の工程６と同様な反応に付すことにより得ることができる。さらに、化合物（１－９ａ）を製造方法１の工程７と同様な反応に付すことにより、目的化合物の一つである化合物（１－１１ａ）を得ることができる。

【０１１６】工程９および工程１０

$R^1=-SO_2-N(R^{15})(R^{16})$である本発明化合物は、前記した、工程１～５および８によって得ることができるが、R^1が水素原子である化合物（１ａ）を後記工程８～１０に付すことよっても得ることができる。製造方法２における工程９および１０は、製造方法１における工程８および９と同様に行うことができる。即ち、目的化合物の一つである化合物（１－１３ａ）は、化合物（１－１２ａ）を製造方法１の工程８および９と同様な反応に付すことにより得ることができる。さらに、化合物（１－１３ａ）を製造方法１の工程７と同様な反応

に付すことにより、目的化合物の一つである化合物（１−１１ａ）を得ることができる。

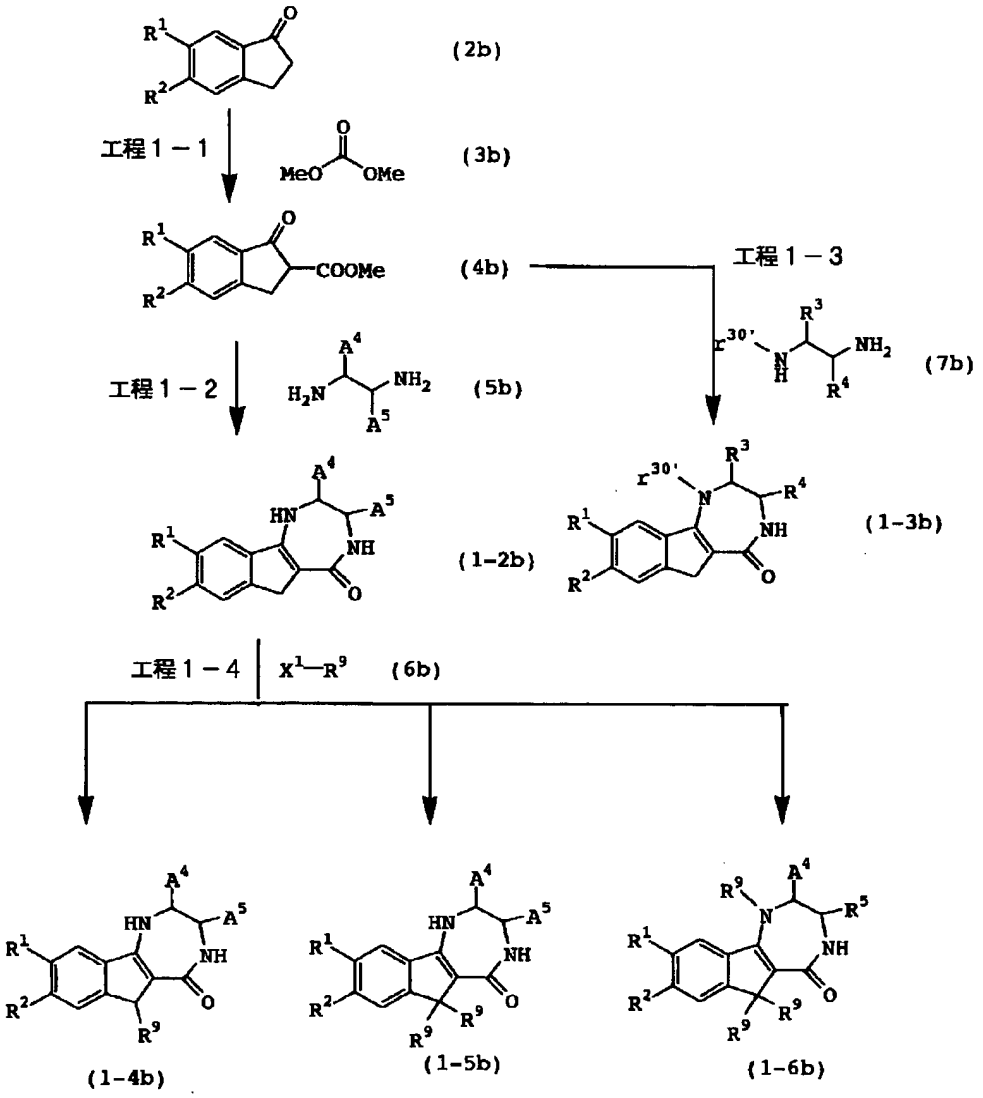
【０１１７】製造方法１及び２で得られる本発明の化合物（１ａ）および式（１’）の化合物は、常法により単離することができ、必要に応じて常法、例えば再結晶、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどによって精製することができる。

【０１１８】以下に、化合物（１ｂ）の製造方法である製造方法１〜４を説明する。化合物（１ｂ）の製造方法は、下記製造方法に限定されず、これらに準じた方法によっても合成することができる。尚、各製造方法において使用する各化合物は、必要に応じて常法によって、保護や脱保護してもよい。

【０１１９】製造方法１

【０１２０】

【化３５】



【０１２１】（式中、R^1、R^2、A^4、A^5およびX^1は前記と同義であり、$r^{30'}$は炭素数１〜６のアルキル基またはベンジル基（ここで、該ベンジル基は、炭素数１〜６のアルキル基、炭素数１〜６のアルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基で置換されていてもよい）であり、R^9は炭素数１〜６のアルキル基である）

【０１２２】工程１−１

反応溶媒中、塩基の存在下、インダン−１−オン化合物（２ｂ）と炭酸ジメチル（３ｂ）とを反応させることによって、エステル化合物（４ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、塩基の存在下、炭酸ジメチル（３ｂ）の反応溶媒の溶液に、インダン−１−オン化合物（２ｂ）をそのまま、または溶液として滴下して加えて加熱する。反応は、酢酸のような酸を加えることにより終了させることができ、常法で単離・精製することにより、エステル化合物（４ｂ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ−ジメチルホルム

アミド、ジメチルスルホキシド等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム等）、金属アルコキシド（例えば、ナトリウム　メトキシド、ナトリウム　エトキシド等）等が挙げられる。反応温度は、0℃～130℃で、好ましくは30℃～80℃である。

【0123】工程1－2

反応溶媒中、酸の存在下、エステル化合物（4b）をジアミン化合物（5b）と反応させることによって、目的化合物（1－2b）を得ることができる。具体的には、例えば、酸の存在下、ジアミン化合物（5b）の反応溶媒の溶液にエステル化合物（4b）をそのまま、または溶液として滴下して加え、共沸脱水しながら加熱撹拌する。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。酸としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）、有機酸（例えば、p－トルエンスルホン酸、酢酸等）等が挙げられる。反応温度は、30℃～200℃で、好ましくは100℃～150℃である。

【0124】工程1－3

ジアミン化合物（5b）をジアミン化合物（7b）に代える以外は、全て工程1－2と同様にして行うことができる。工程1－3では、1位の窒素原子が置換された目的化合物（1－3b）を得ることができる。

【0125】工程1－4

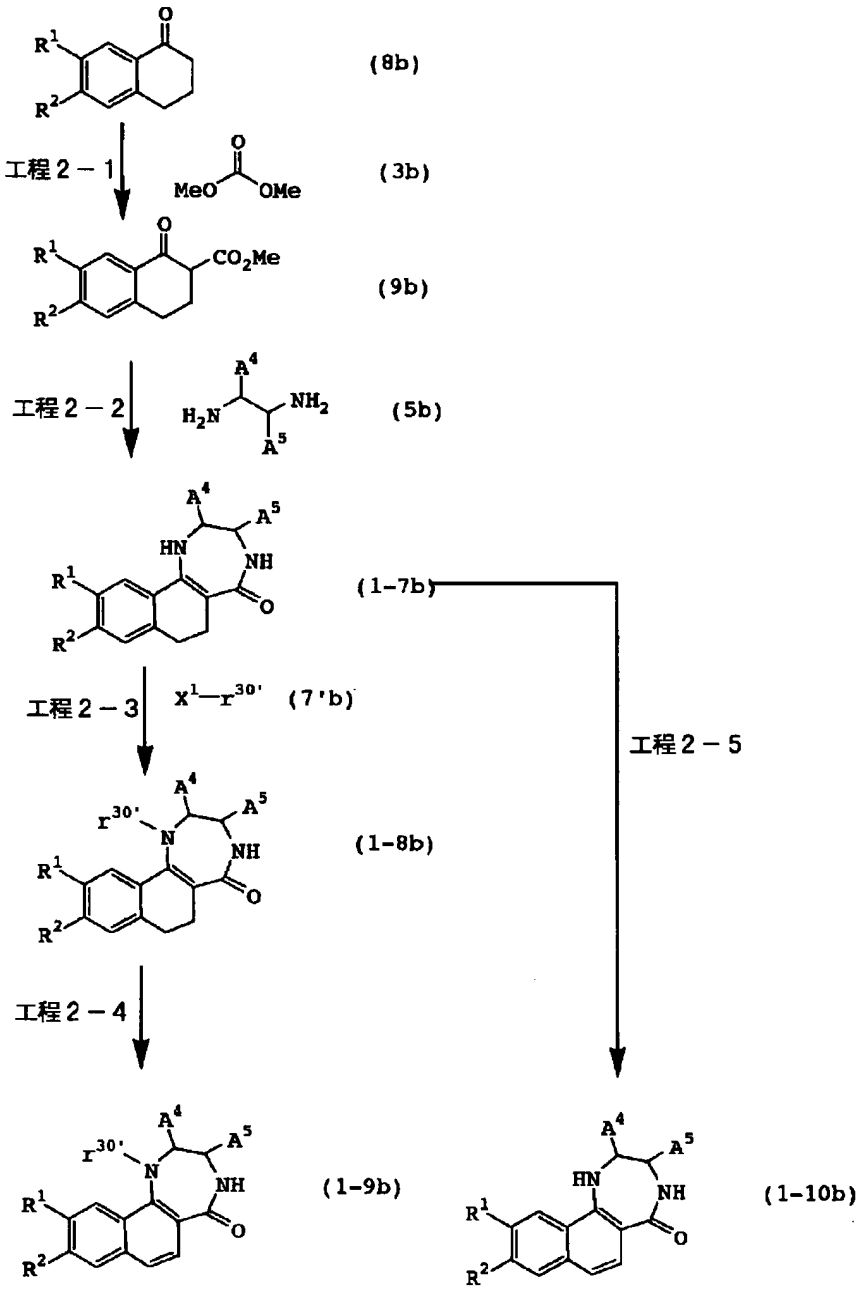
反応溶媒中、塩基の存在下、目的化合物（1－2b）とR^9-X^1（式中、R^9およびX^1は前記と同義である）で表される化合物（6b）を反応させることにより、6位が1置換された目的化合物（1－4b）を得ることができる。具体的には、例えば、目的化合物（1－2b）の反応溶媒の溶液に、塩基を加えて撹拌し、化合物（6b）を加えて更に撹拌する。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシド等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム等）、金属アルコキシド（例えば、ナトリウム　メトキシド、ナトリウム　エトキシド、n－ブチルリチウム等）を用いることができる。反応温度は、0℃～80℃で、好ましくは0℃～室温である。

【0126】工程1－4において、さらにtert－ブチルジメチルシリルクロライドクロロシランが存在する場合、目的化合物（1－5b）および目的化合物（1－6b）を得ることができる。tert－ブチルジメチルシリルクロライドは、化合物（6b）を添加する前に加えるのが好ましい。目的化合物（1－5b）および（1－6b）のどちらを得るかによって、試薬の量や反応温度を適宜変更すればよい。

【0127】製造方法2

【0128】

【化36】



【０１２９】（式中、R^1、R^2、A^4、A^5、X^1および$r^{30'}$は前記と同義である）

【０１３０】工程２－１

工程２－１は、出発原料をインダン－１－オン化合物（２ｂ）から１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－オン化合物（８ｂ）に代える以外は、上記工程１－１と同様に行うことができる。工程２－１により、エステル化合物（９ｂ）を得ることができる。

【０１３１】工程２－２

工程２－２は、出発原料をエステル化合物（４ｂ）からエステル化合物（９ｂ）に代える以外は、上記工程１－２と同様に行うことができる。工程２－２により、目的化合物（１－７ｂ）を得ることができる。

【０１３２】工程２－３

反応溶媒中、塩基の存在下、目的化合物（１－７ｂ）と$r^{30'}$－X^1（式中、$r^{30'}$およびX^1は前記と同義である）で表される化合物（７’ｂ）を反応させることにより、１位が置換された目的化合物（１－８ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、目的化合物（１－７ｂ）の反応溶媒の溶液に、塩基を加えて撹拌し、化合物（７’ｂ）を加えて更に撹拌することにより、目的化合物（１－８ｂ）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、

ジメチルスルホキシド等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム等）、金属アルコキシド（例えば、ナトリウム　メトキシド、ナトリウム　エトキシド等）、ｎ－ブチルリチウム等を用いることができる。反応温度は、０℃～８０℃で、好ましくは0℃～室温である。

【０１３３】工程２－４

目的化合物（１－８ｂ）を脱水素反応に付すことにより、目的化合物（１－９ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、目的化合物（１－８ｂ）の反応溶媒の溶液に、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノンを加えて撹拌する。反応溶媒としては、例えば、トルエン、酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられる。反応温度は、０℃～１５０℃で、好ましくは３０℃～８０℃である。

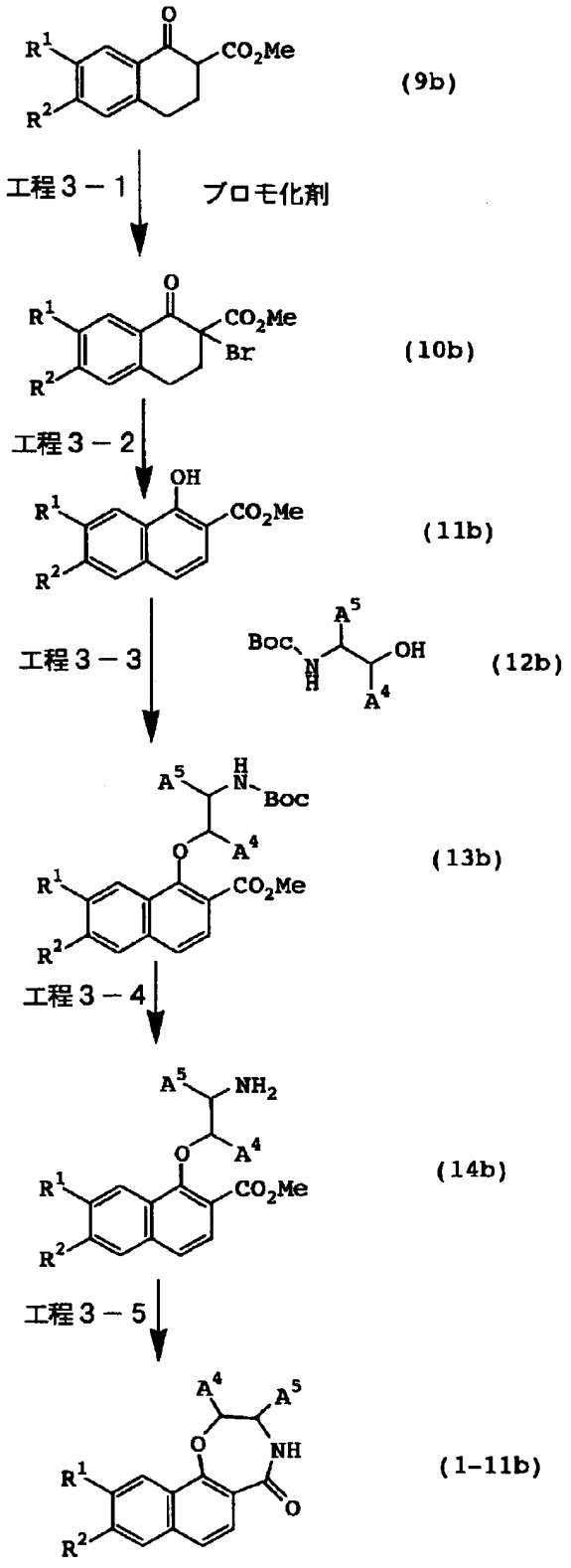
【０１３４】工程２－５

反応溶媒中、パラジウム炭素の存在下、目的化合物（１－７ｂ）を脱水素反応に付すことにより、目的化合物（１－１０ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、目的化合物（１－７ｂ）、パラジウム炭素および反応溶媒を加熱撹拌する。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等）、酢酸等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、０℃～１００℃で、好ましくは室温～８０℃である。

【０１３５】製造方法３

【０１３６】

【化３７】



【０１３７】（式中、R^1、R^2、A^4およびA^5は前記と同じであり、Ｂｏｃとはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルの略である。）

【０１３８】工程３－１

反応溶媒中、触媒の存在下、エステル化合物（９ｂ）を

ブロモ化剤と反応させることにより、ブロモ化物（１０ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、エステル化合物（９ｂ）の反応溶媒の溶液にブロモ化剤を添加後、撹拌し、さらに触媒を添加して撹拌する。エステル化合物（９ｂ）は、常法により、単離・精製することができる。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。ブロモ化剤としては、通常ブロモ化に用いるものであれば特に限定はなく、例えば、臭素、Ｎ－ブロモスクシンイミド等が挙げられる。触媒としては、例えば、α，α’－アゾビスイソブチロニトリル等が挙げられる。反応温度は、０℃～１００℃で、好ましくは０℃～８０℃である。

【０１３９】工程３－２

反応溶媒中、ブロモ化物（１０ｂ）を１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンと反応させることにより、ナフタレン化合物（１１ｂ）を得ることができる。具体的に、例えば、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンの反応溶媒の溶液に、ブロモ化物（１０ｂ）をそのまま、または溶液として滴下して加え、撹拌する。ブロモ化物（１０ｂ）は、常法により、単離・精製することができる。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、０℃～１００℃で、好ましくは０℃～５０℃である。

【０１４０】工程３－３

反応溶媒中、ナフタレン化合物（１１ｂ）と保護されたアミノ化合物（１１ｂ）を脱水反応に付すことにより、ナフタレン化合物（１３ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、ナフタレン化合物（１１ｂ）、保護されたアミノ化合物（１１ｂ）およびトリフェニルホスフィンの反応溶媒の溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレートをそのまま、または溶液として滴下して加え、撹拌する。ナフタレン化合物（１３ｂ）は、常法により、単離・精製することができる。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、－３０℃～１００℃で、好ましくは－３０℃～室温である。

【０１４１】工程３－４

ナフタレン化合物（１３ｂ）のアミノ保護基を常法に従って、脱保護すればよく、具体的には、例えば、ナフタレン化合物（１３ｂ）に４Ｎ－塩酸ジオキサン溶液を添加して撹拌する。これにより、脱保護されたナフタレン化合物（１４ｂ）は塩酸塩として得られるが、常法に従ってフリー体とすることができる。次工程に使用する場合には、塩酸塩のままでもよい。

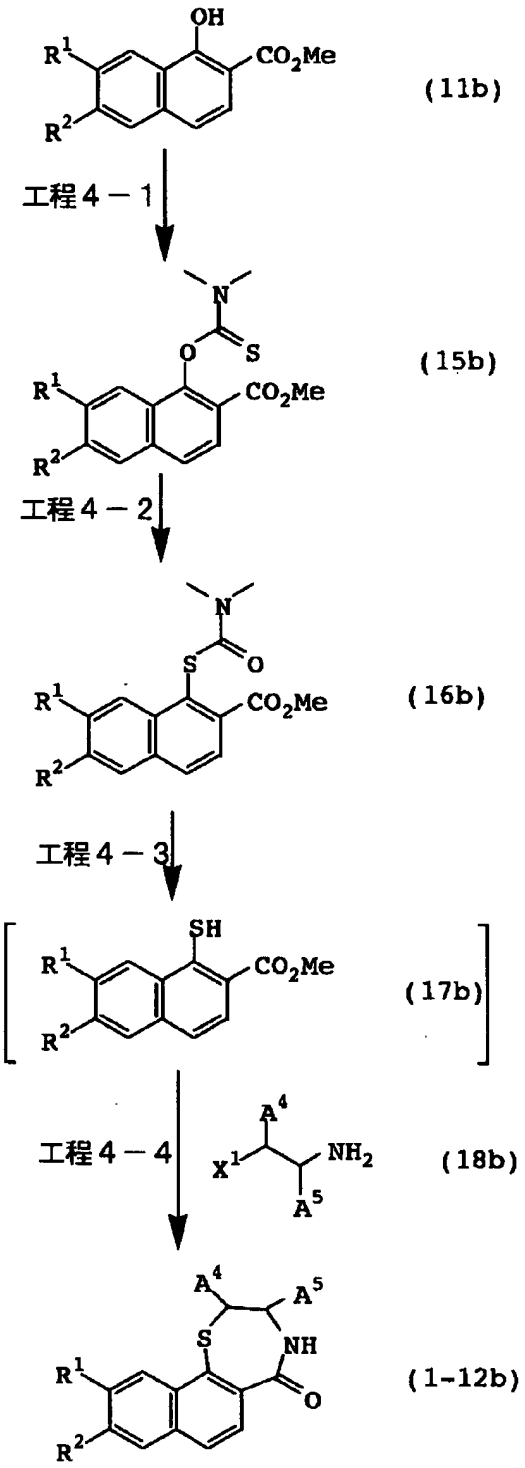
【０１４２】工程３－５

反応溶媒中、脱保護されたナフタレン化合物（１４ｂ）を分子内環化反応に付すことにより、目的化合物（１－１１ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、脱保護されたナフタレン化合物（１４ｂ）の反応溶媒の溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセンを加え、加熱撹拌する。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、０℃～１５０℃で、好ましくは室温～１００℃である。

【０１４３】製造方法４

【０１４４】

【化３８】



【０１４５】（式中、R^1、R^2、A^4、A^5およびX^1は前記と同義である。）

【０１４６】工程４－１

反応溶媒中、塩基の存在下、ナフタレン化合物（１１ｂ）をジメチルアミノチオカルボニルクロライドと反応させることにより、ジメチルアミノチオカルボニル化合物（１５ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、ナフタレン化合物（１１ｂ）の反応溶媒の溶液に塩基を添加して撹拌後、ジメチルアミノチオカルボニルクロライドを加え、さらに撹拌する。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、無機塩基（例えば、水素化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等）、有機塩基（例えば、ピロリジン、ピペリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等）、金属アルコキシド（例えば、ナトリウム　メトキシド、ナトリウム　エトキシド等）等が挙げられる。反応温度は、０℃～１００℃で、好ましくは室温～８０℃である。

【０１４７】工程４－２

反応溶媒中、ジメチルアミノチオカルボニル化合物（１５ｂ）を加熱することにより、ジメチルカルボニルチオ化合物（１６ｂ）を得ることができる。具体的には、例えば、ジメチルアミノチオカルボニル化合物（１５ｂ）の反応溶媒の溶液を加熱する。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応温度は、１００℃～３００℃で、好ましくは２００℃～２５０℃である。

【０１４８】工程４－３および工程４－４

工程４－３では、化合物（１６ｂ）の脱保護反応を行い、工程４－４では、工程４－３で得られた脱保護体（１７ｂ）とアミン化合物（１８ｂ）とを分子間環化反応に付す。工程４－３で得られる脱保護体（１７ｂ）は、単離することなく、工程４－４に付すことができ、さらに工程４－４は塩基存在下で進行し易いため、工程４－３と工程４－４は同時に行うのが好ましい。工程４－３と工程４－４は、反応溶媒中、塩基の存在下、ジメチルカルバモイルチオ化合物（１６ｂ）をアミン化合物（１８ｂ）と反応させることにより行うことができ、これにより脱保護体（１７ｂ）を経由して、目的化合物（１－１２ｂ）を得ることができる。アミン化合物（１８ｂ）は、塩酸塩の形態のものを用いることもできる。反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、

キシレン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、極性非プロトン性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等）等が挙げられ、これらは単独または併用することができる。反応に用いる塩基としては、例えば、無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等）、有機塩基（例えば、ピロリジン、ピペリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等）、金属アルコキシド（例えば、ナトリウム　メトキシド、ナトリウム　エトキシド等）等が挙げられる。反応温度は、0℃～１００℃で、好ましくは0℃～６０℃である。

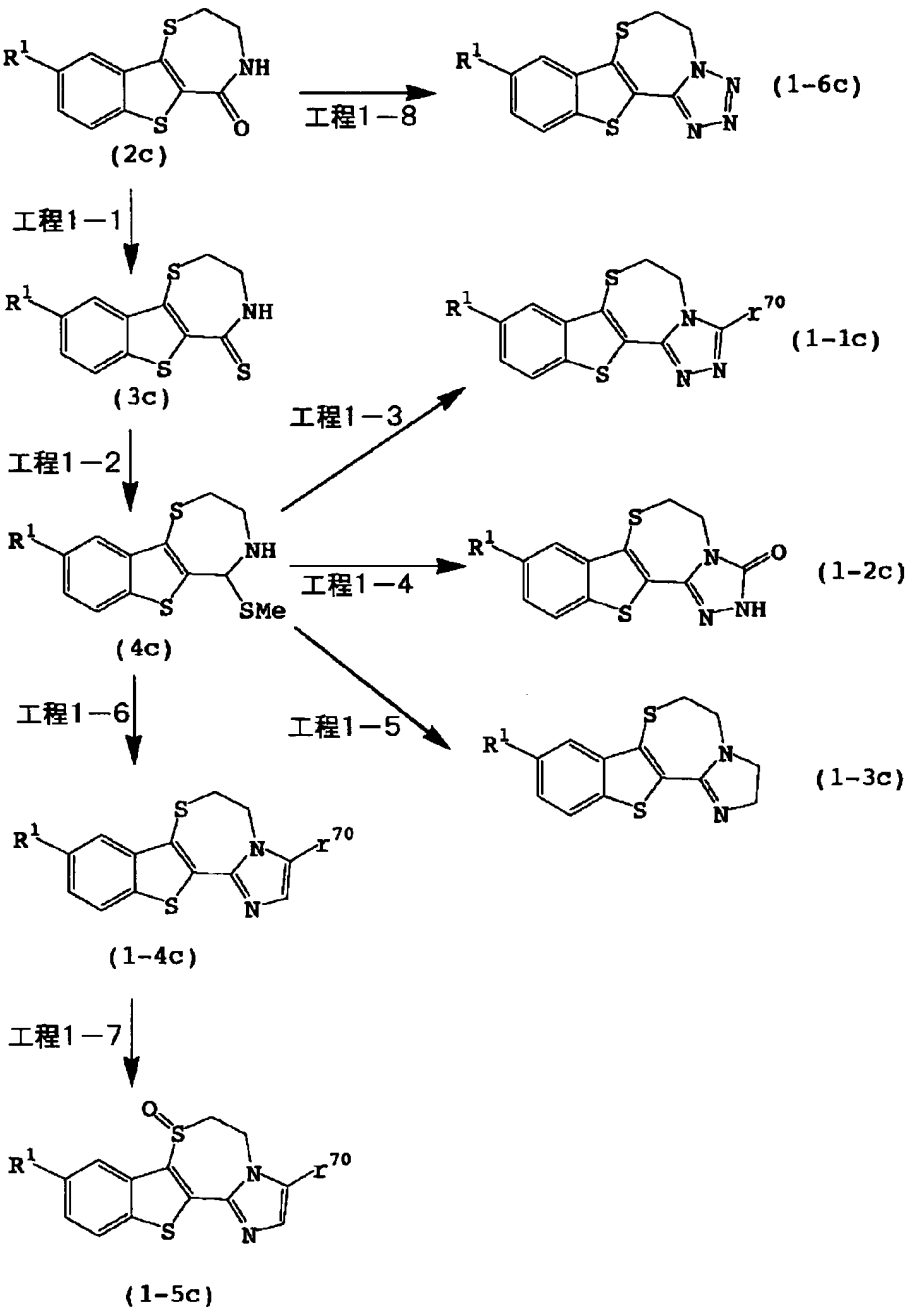
【０１４９】製造方法１～４で得られる化合物（１ｂ）は、常法により単離することができ、必要に応じて常法、例えば再結晶、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等によって精製することができる。

【０１５０】以下に、化合物（１ｃ）の製造方法である製造方法１～３を説明する。式（１）の化合物の製造方法は、下記製造方法に限定されず、これらに準じた方法によっても合成することができる。尚、各製造方法において使用する各化合物は、必要に応じて常法によって、保護や脱保護してもよい。

【０１５１】製造方法１（A^6が－Ｓ－またはＳＯ－であり、かつA^7が－Ｎ＝Ｎ－、－ＮＨ－ＣＯ－、$-CH_2-CH_2-$、－Ｎ＝Ｃ（r^{70}）－または－ＣＨ＝Ｃ（r^{70}）－である場合）

【０１５２】

【化３９】



【０１５３】（式中、R^1およびr^{70}は、前記と同義である。）

【０１５４】工程１－１

特表平９－５０９９６１号公報と同様な方法で得られた式（２ｃ）の化合物（以下、化合物（２ｃ）という）を、反応溶媒中、五硫化二燐と反応させることにより、式（３ｃ）の化合物（以下、化合物（３ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（２ｃ）と反応溶媒との混合物に、五硫化二燐を添加し、これを加熱撹拌する。化合物（３ｃ）は、常法によって、単離・精製することができる。

【０１５５】工程１－１で用いる反応溶媒としては、例えば、ベンゼン系溶媒（例えば、キシレン、トルエン、ベンゼンなど）、ハロゲン系溶媒（例えば、クロロホルムなど）、エーテル系溶媒（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、ピリジン（芳香族塩基性）などが挙げられる。これらは、単独で使用しても、併用しても良い。工程１－１は、通常２０℃～２００℃、好ましくは５０℃～１５０℃で行う。

【０１５６】工程１－２

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（３ｃ）をヨウ化メチルと反応させることにより、式（４ｃ）の化合物（以下、化合物（４ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（３ｃ）と反応溶媒の混合物

に、塩基を加えた後、ヨウ化メチルを添加、好ましくは滴下し、撹拌することにより、化合物（４ｃ）を得ることができる。化合物（４ｃ）は、常法によって、単離・精製することができる。

【０１５７】工程１－２で用いる塩基としては、例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどが挙げられる。工程１－２で用いる反応溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノールなど）、エーテル系溶媒（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）など）、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルミアド（ＤＭＦ）、水などが挙げられる。これらは、単独で使用しても、併用してもよい。工程１－２は、通常－２０℃～７０℃、好ましくは0℃～３０℃で行う。

【０１５８】工程１－３

反応溶媒中、酸の存在下、化合物（４ｃ）を、式：r^{70}－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨＮH_2（式中、r^{70}は前記と同義である）で表されるヒドラジド類と反応させることにより、式（１－１ｃ）の化合物（以下、化合物（１－１ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（４ｃ）、ヒドラジド類および酸の反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。

【０１５９】工程１－３で用いる反応溶媒の溶液は、例えば、ｎ－ブタノール、ＤＭＦ、ジオキサンなどが挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程１－３で用いるヒドラジド類としては、例えば、アセトヒドラジド、ホルミルヒドラジド、酪酸ヒドラジドなどが挙げられる。工程１－３で用いる酸としては、例えば、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、トリフルオロ酢酸など、およびこれらの水和物などが挙げられる。工程１－３は、通常0℃～１７０℃、好ましくは８０℃～１３０℃で行う。

【０１６０】工程１－４

反応溶媒中、酸の存在下、化合物（４ｃ）を式：ＮＨ$_2$ＮＨＣ（＝Ｏ）－L_1（ここで、L_1は脱離基であり、工程１－４の条件下で脱離可能な置換基であればよく、例えば、メチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチル、フェニル、ベンジルなどである）で表されるカルバゼート類と反応させることにより、式（１－２ｃ）の化合物（以下、化合物（１－２ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（４ｃ）、カルバゼート類および酸の反応溶媒の溶液を、加熱撹拌する。

【０１６１】工程１－４で用いる反応溶媒としては、例えば、ｎ－ブタノール、ＤＭＦ、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ＴＨＦ、メタノールなどが挙げられる。これらは、単独で使用しても、併用してもよい。工程１－４で用いるカルバゼート類としては、例えば、メチルカルバゼート、エチルカルバゼート、ｔｅｒｔ－ブチルカルバゼート、フェニルカルバゼート、ベンジルカルバゼートなどおよびこれらの水和物などが挙げられる。工程１－４で用いる酸としては、例えば、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸などおよびこれらの水和物などが挙げられる。工程１－４は、通常２０℃～１５０℃、好ましくは９０℃～１３０℃で行う。

【０１６２】工程１－５

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（４ｃ）を２－クロロエチルアミン塩酸塩と反応させることにより、式（１－３ｃ）の化合物（以下、化合物（１－３ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（４ｃ）、２－クロロエチルアミン塩酸塩および塩基を反応溶媒に溶解し、この混合物を加熱撹拌する。

【０１６３】工程１－５で用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン（ＤＢＵ）、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。工程１－５で用いる反応溶媒としては、例えば、エタノール（無水）、ｎ－ブタノール、ＤＭＦ、アセトン、ＴＨＦなどが挙げられ、これらは、単独で使用しても、併用してもよい。工程１－５は、通常0℃～１５０℃、好ましくは５０℃～１００℃で行う。

【０１６４】工程１－６

反応溶媒中、酸の存在下、化合物（４ｃ）を式：ＮＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ（r^{70}）（ＯＭｅ）$_2$（式中、r^{70}は前記と同義である）で表されるアセタール化合物と反応させることにより、式（１－４ｃ）の化合物（以下、化合物（１－４ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（４ｃ）、アセタール化合物および酸の反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。

【０１６５】工程１－６で用いる反応溶媒としては、例えば、ｎ－ブタノール、ＤＭＦ、ＴＨＦ、酢酸エチルなどが挙げられ、これらは、単独で使用しても、併用してもよい。工程１－６で用いる酸としては、例えば、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸およびその水和物が挙げられる。工程１－６で用いるアセタール化合物としては、例えば、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタールおよびその水和物などが挙げられる。工程１－６は、通常0℃～１５０℃、好ましくは９０℃～１２０℃で行う。

【０１６６】工程１－６は、r^{70}が炭素数１～６のアルキル基である場合、以下の方法によっても行うことができる。反応溶媒中、酢酸ナトリウムおよび酸の存在下、化合物（４ｃ）を式：$r^{70'}$≡Ｃ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$（$r^{70'}$は、直鎖状または分岐鎖状の炭素数１～６のアルキルである）で表されるアミノアルキンと反応させることにより、化合物（１－４ｃ）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（４ｃ）および当該アミノアルキンを反応溶媒に溶解し、加熱後、これに酢酸ナトリウムおよび酸を加えて加熱する。

【０１６７】当該方法における反応溶媒としては、例え

ば、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、無水エタノールなど）、エーテル系溶媒（例えば、ジオキサン、ＴＨＦなど）、ＤＭＦなどが挙げられる。当該方法で用いるアミノアルキンとしては、例えば、プロパルギルアミンなどが挙げられる。当該方法で用いる酸としては、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸などが挙げられる。当該方法は、通常０℃～２００℃、好ましくは１０℃～１５０℃で行う。

【０１６８】工程１－７

反応溶媒中、化合物（１－４ｃ）をｍ－クロロ過安息香酸と反応させることにより、式（１－５ｃ）の化合物（以下、化合物（１－５ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（１－４ｃ）の反応溶媒の溶液に、ｍ－クロロ過安息香酸を加え、撹拌する。工程１－７で用いる反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルムなどが挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程１－７は、通常－２０℃～５０℃、好ましくは０℃～２０℃で行う。

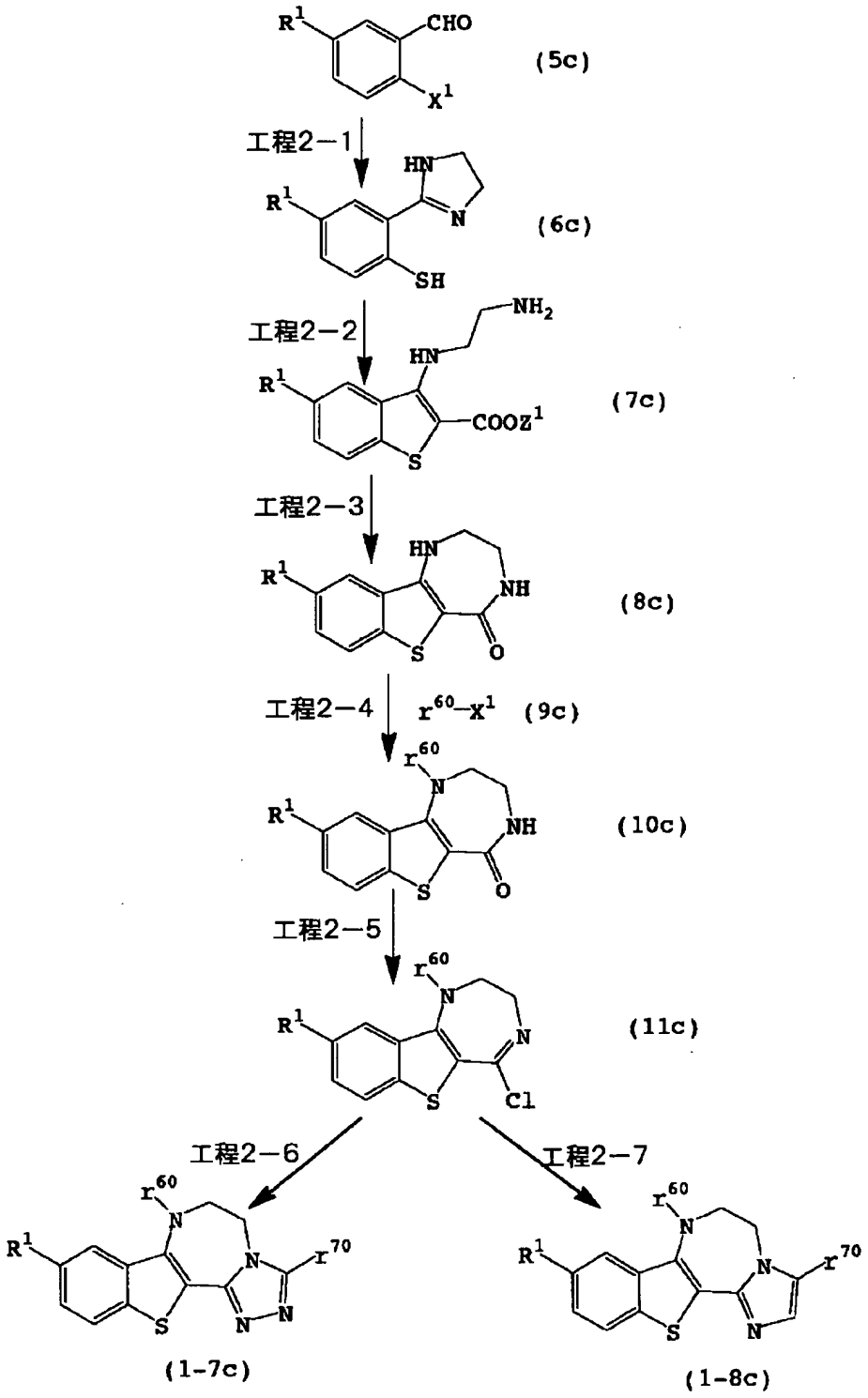
【０１６９】工程１－８

反応溶媒中、オキシ塩化燐の存在下、化合物（２ｃ）をナトリウムアジドと反応させることにより、式（１－６ｃ）の化合物（以下、化合物（１－６ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（２ｃ）、ナトリウムアジドおよびオキシ塩化燐の反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。

【０１７０】製造方法２（A^6が－Ｎ（r^{60}）－であり、かつA^7が－Ｎ＝Ｃ（r^{70}）－またはＣＨ＝Ｃ（r^{70}）－である場合）

【０１７１】

【化４０】



【０１７２】（式中、X^1は前記と同義であり、Z^1は直鎖状または分岐鎖状の炭素数１～６のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、アリール基（例えば、フェニル基など）、アラルキル基（例えば、ベンジル基など）であり、R^1、r^{60}およびr^{70}は前記と同義である）

【０１７３】工程２－１

反応溶媒中、式（５ｃ）のアルデヒド化合物（以下、化合物（５ｃ）という）とエチレンジアミンとを反応させ、更にその反応物を硫黄と反応させることによって、式（６ｃ）のチオール化合物（以下、化合物（６ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（５ｃ）の反応溶媒の溶液にエチレンジアミンを加えて加熱する。反応終了後、これに硫黄を加えて撹拌する

ことによって、化合物（６ｃ）を得ることができる。工程２－１で使用可能な反応溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒（例えば、エトキシエタノール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等）、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等）等が挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程２－１は、５０℃～１５０℃で、好ましくは１００℃～１３０℃で行う。

【０１７４】工程２－２

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（６ｃ）をハロ酢酸エステルと反応させることによって、式（７ｃ）のベンゾチオフェン化合物（以下、化合物（７ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、反応溶媒に化合物（６ｃ）およびハロ酢酸エステルを加えて撹拌後、これに塩基を添加することによって、化合物（７ｃ）を得ることができる。工程２－２で用いる反応溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等）が挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程２－２で用いるハロ酢酸エステルとしては、例えば、ブロモ酢酸メチル、クロロ酢酸メチル、ブロモ酢酸エチル、クロロ酢酸エチル等が挙げられる。工程２－２で用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物；炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の各種炭酸塩；ピロリジン、ピペリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等の有機塩基等が挙げられる。工程２－２は、０℃～１５０℃で、好ましくは室温℃～１００℃で行う。

【０１７５】工程２－３

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（７ｃ）を加熱撹拌することによって、式（８ｃ）のジアゼピン化合物（以下、化合物（８ｃ）という）を得ることができる。工程２－３で用いる反応溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール等）が挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程２－３で用いる塩基としては、例えば、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウム　メトキシド、ナトリウム　エトキシド等の金属アルコキシド；無機塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなど）、有機塩基（例えば、ＤＢＵなど）などが挙げられる。反応温度は、０℃～１００℃で、好ましくは室温～９０℃である。

【０１７６】工程２－４

反応溶媒中、塩基およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシランの存在下、化合物（８ｃ）と式（９ｃ）の化合物（以下、化合物（９ｃ）という）を反応させることにより、式（１０ｃ）の化合物（以下、化合物（１０ｃ）という）を得ることができる。該反応は、不活性ガス（例えばアルゴンガス）雰囲気下で行うのが好ましい。具体的には、例えば、アルゴン置換下、化合物（８ｃ）の反応溶媒の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルメチルクロロシランを加えて撹拌する。これに塩基を加えて撹拌し、化合物（９ｃ）を加えて更に撹拌することにより、化合物（１０ｃ）を得ることができる。工程２－４で用いる反応溶媒としては、例えば、非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等）；エーテル系溶媒（例えば、ジメトキシエタン等）が挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程２－４で用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ブチルリチウム、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。工程２－４は、０℃～８０℃で、好ましくは0℃～室温で行う。

【０１７７】工程２－５

反応溶媒中、化合物（１０ｃ）を五塩化燐と反応させることにより、式（１１ｃ）の化合物（以下、化合物（１１ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（１０ｃ）と反応溶媒との混合物に、五塩化燐を加え、加熱撹拌する。化合物（１１ｃ）は、常法により、単離・精製することができる。

【０１７８】工程２－５で用いる反応溶媒としては、例えば、トルエン、クロロホルム、ジオキサンなどが挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程２－５は、通常０℃～１５０℃、好ましくは８０℃～１２０℃で行う。

【０１７９】工程２－６

反応溶媒中、酸の存在下、化合物（１１ｃ）を、式：$NH_2NH_2C(=O)r^{70}$（式中、r^{70}は前記と同義である）で表されるヒドラジン化合物と反応させることにより、式（１－７ｃ）の化合物（以下、化合物（１－７ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（１１ｃ）、ヒドラジン化合物および酸の反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。

【０１８０】工程２－６で用いる酸としては、例えば、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。工程２－６で用いる反応溶媒としては、例えば、ｎ－ブタノール、ジオキサン、クロロホルムなどが挙げられ、これらは単独で使用しても、併用してもよい。工程２－６で用いるヒドラジン化合物としては、例えば、ホルミルヒドラジン、アセトヒドラジンなどが挙げられる。工程２－６は、通常２０℃～１５０℃、好ましくは７０℃～１２０℃で行う。

【０１８１】工程２－７

反応溶媒中、酸の存在下、化合物（１１ｃ）を、式：$NH_2CH_2C(r^{70})(OMe)_2$（式中、r^{70}は前記と同義である）で表されるアセタール化合物と反応させる

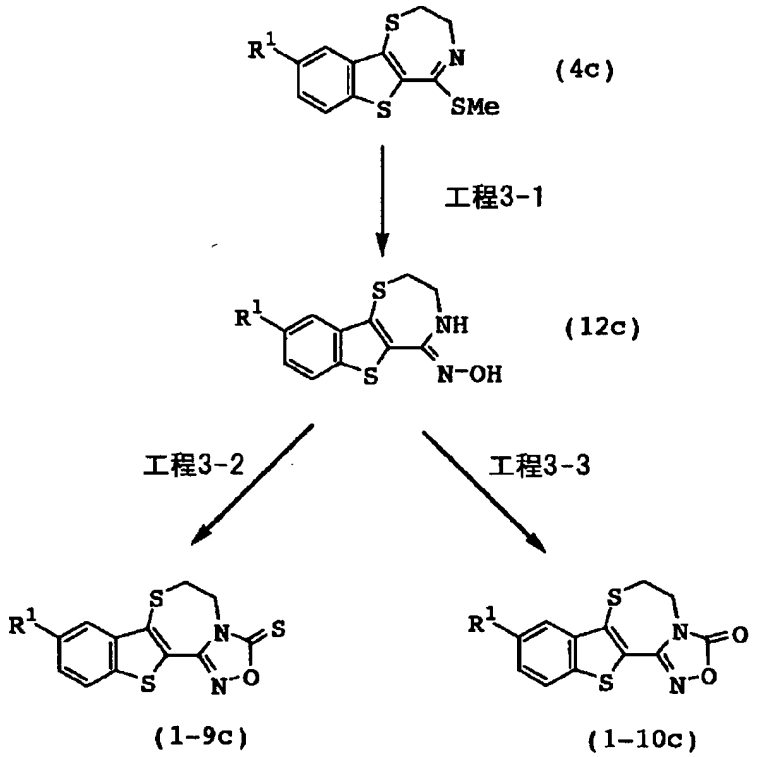
ことにより、式（１－８ｃ）の化合物（以下、化合物（１－８ｃ）という）を得ることができる。

【０１８２】工程２－７で用いる溶媒としては、例えば、ｎ－ブタノール、ＤＭＦ、ジオキサン、クロロホルムなどが挙げられ、これらは単独でも、併用してもよい。工程２－７で用いる酸としては、例えば、メタンスルホン酸、トシル酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、硫酸などが挙げられる。工程２－７で用いるアセタール化合物としては、例えば、アミノアセトアルデドジメチルアセタールなどが挙げられる。工程２－７は、通常０℃～１５０℃、好ましくは５０℃～１２０℃で行う。

【０１８３】製造方法３（A^6が－Ｓ－であり、かつA^7が－Ｏ－ＣＯ－または－Ｏ－ＣＳ－である時）

【０１８４】

【化４１】



【０１８５】（式中、R^1は前記と同義である）

【０１８６】工程３－１

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（４ｃ）をヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより、式（１２ｃ）の化合物（以下、化合物（１２ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（４ｃ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩および塩基を反応溶媒に加え、これを加熱撹拌する。

【０１８７】工程３－１で用いる塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンなどが挙げられる。工程３－１で用いる反応溶媒としては、例えば、ｎ－ブタノール、ジオキサン、ＤＭＦなどが挙げられ、これらは単独で用いても、併用してもよい。工程３－１は、通常２０℃～１５０℃、好ましくは９０℃～１３０℃で行う。

【０１８８】工程３－２

反応溶媒中、化合物（１２ｃ）を１，１’－チオカルボニルジイミダゾールと反応させることにより、式（１－９ｃ）の化合物（以下、化合物（１－９ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（１２ｃ）および１，１’－チオカルボニルジイミダゾールの反応溶媒の溶液を撹拌することにより、化合物（１－９ｃ）を得ることができる。

【０１８９】工程３－２で用いる反応溶媒としては、例えば、ＤＭＦ、ＴＨＦ、クロロホルムなどが挙げられ、これらは単独で用いても、併用してもよい。工程３－２は、通常２０℃～１３０℃、好ましくは７０℃～１１０℃で行う。

【０１９０】工程３－３

化合物（１２ｃ）をカルボニルジイミダゾールと反応させることにより、式（１－１０ｃ）の化合物（以下、化合物（１－１０ｃ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（１２ｃ）およびカルボニルジイミダゾールの反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。

【０１９１】工程３－３で用いる反応溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯなどが挙げられ、これらは単独で用いても、併用してもよい。工程３－３は、通常０℃～１００℃、好ましくは１０℃～３０℃で行う。

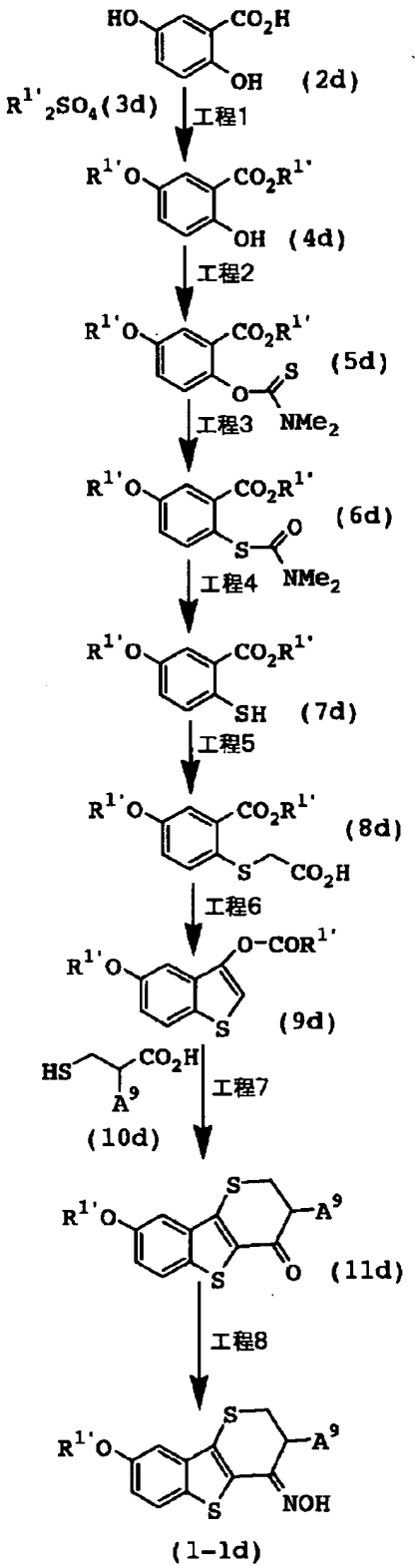
【０１９２】製造方法１～３で得られる化合物（１ｃ）

は、常法により単離することができ、必要に応じて常法、例えば再結晶、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどによって精製することができる。

【0193】以下に、化合物（1d）の製造方法を説明する。化合物（1d）の製造方法は、下記製造方法に限定されず、これらに準じた方法によっても合成することができる。尚、各製造方法において使用する各化合物は、必要に応じて常法によって、保護や脱保護してもよい。

【0194】

【化42】



【0195】（式中、R^1は炭素数1～6のアルキル基であり、A^9は前記と同義である。）

【0196】工程1

反応溶媒中、塩基の存在下、式（2d）の化合物（以下、化合物（2d）という）を式（3d）の化合物（以

下、化合物（３ｄ）という）と反応させることにより、式（４ｄ）の化合物（以下、化合物（４ｄ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（２ｄ）、塩基および反応溶媒の混合物に、化合物（３ｄ）を添加（好ましくは滴下）し、加熱・撹拌する。

【０１９７】工程１で用いる反応溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルである。工程１で用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。工程１は、通常５０℃乃至１５０℃、好ましくは７０℃乃至１００℃で行う。

【０１９８】工程２

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（４ｄ）をジメチルチオカルバモイルクロライドと反応させることにより、式（５ｄ）の化合物（以下、化合物（５ｄ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（４ｄ）の反応溶媒の溶液に、ジメチルチオカルバモイルクロライドおよび塩基を添加し、加熱・撹拌する。

【０１９９】工程２で用いる反応溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられ、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。工程２で用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン、４，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン等が挙げられ、好ましくは１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンである。工程２は、通常－１０℃乃至７０℃、好ましくは０℃乃至室温で行う。

【０２００】工程３

反応溶媒中、化合物（５ｄ）を高温で反応させることにより、式（６ｄ）の化合物（以下、化合物（６ｄ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（５ｄ）を反応溶媒に溶解し、高温で加熱・撹拌する。工程３は、不活性ガス（例えば、アルゴンガス、窒素ガス等）雰囲気下に行うこともできる。

【０２０１】工程３で用いる反応溶媒としては、例えば、ジフェニルエーテルが好ましい。工程３は、通常１００℃乃至３００℃、好ましくは２００℃乃至２７０℃で行う。

【０２０２】工程４

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（６ｄ）を反応させることにより、式（７ｄ）の化合物（以下、化合物（７ｄ）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（６ｄ）と塩基と反応溶媒の混合物を加熱・撹拌する。工程４は、不活性ガス（例えば、アルゴンガス等）雰囲気下に行うこともできる。

【０２０３】工程４で用いる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール等が挙げられ、好ましくはメタノールである。工程４で用いる塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ｔｅｒｔ－ブトキシカリウム等であり、好ましくはナトリウムメトキシドある。工程４は、通常０℃乃至１００℃、好ましくは５０℃乃至８０℃で行う。

【０２０４】工程５

反応溶媒中、ナトリウム塩基の存在下、化合物（７ｄ）を反応させることにより、ナトリウム塩を得ることができる。得られたナトリウム塩を酸で中和後、還元剤を用いて還元することにより、２－メルカプト安息香酸誘導体を得ることができる。得られた２－メルカプト安息香酸誘導体を、反応溶媒中、塩基の存在下、クロロ酢酸と反応させることにより、式（８ｄ）の化合物（以下、化合物（８ｄ）という）を得ることができる。中和後、還元を行う前に、反応物に塩基（例えば、炭酸ナトリウム等）を添加することにより、溶液状態にすることができる。

【０２０５】工程５で用いるナトリウム塩を得るための反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられ、好ましくはメタノールである。工程５で用いるナトリウム塩を得るための塩基としては、例えば、水酸化ナトリウムが好ましい。工程５で用いる酸としては、例えば、塩酸が好ましい。工程５で用いる還元剤としては、例えば、ハイドロサルファイトナトリウムが好ましい。工程５のクロロ酢酸との反応で用いる溶媒としては、例えば、水、メタノールまたはそれらの混合物が好ましい。工程５のクロロ酢酸との反応で用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸ナトリウムである。工程５は、通常０℃乃至１００℃、好ましくは室温乃至７０℃で行う。

【０２０６】工程６

工程６は、例えば、ジャーナル　オブ　オーガニック　ケミストリー（The Journal of Organic Chemistry）１０，３８１（１９４５）の方法により行うことができる。即ち、反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（８ｄ）を分子内環化することにより、式（９ｄ）の化合物（以下、化合物（９ｄ）という）を得ることができる。

【０２０７】工程６で用いる反応溶媒としては、例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、無水酢酸等が挙げられ、好ましくは無水酢酸である。工程６で用いる塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、酢酸リチウム等が挙げられ、好ましくは酢酸ナトリウムである。

【０２０８】工程７

ヘテロサイクルズ（HETEROCYCLES），Ｖｏｌ．４３，Ｎｏ．１（１９９６）の方法に従い、化合物（９ｄ）と式（１０ｄ）の化合物（以下、化合物（１０ｄ）という）を反応させることにより、式（１１ｄ）の化合物（以下、化合物（１１ｄ）という）を得ることができる。

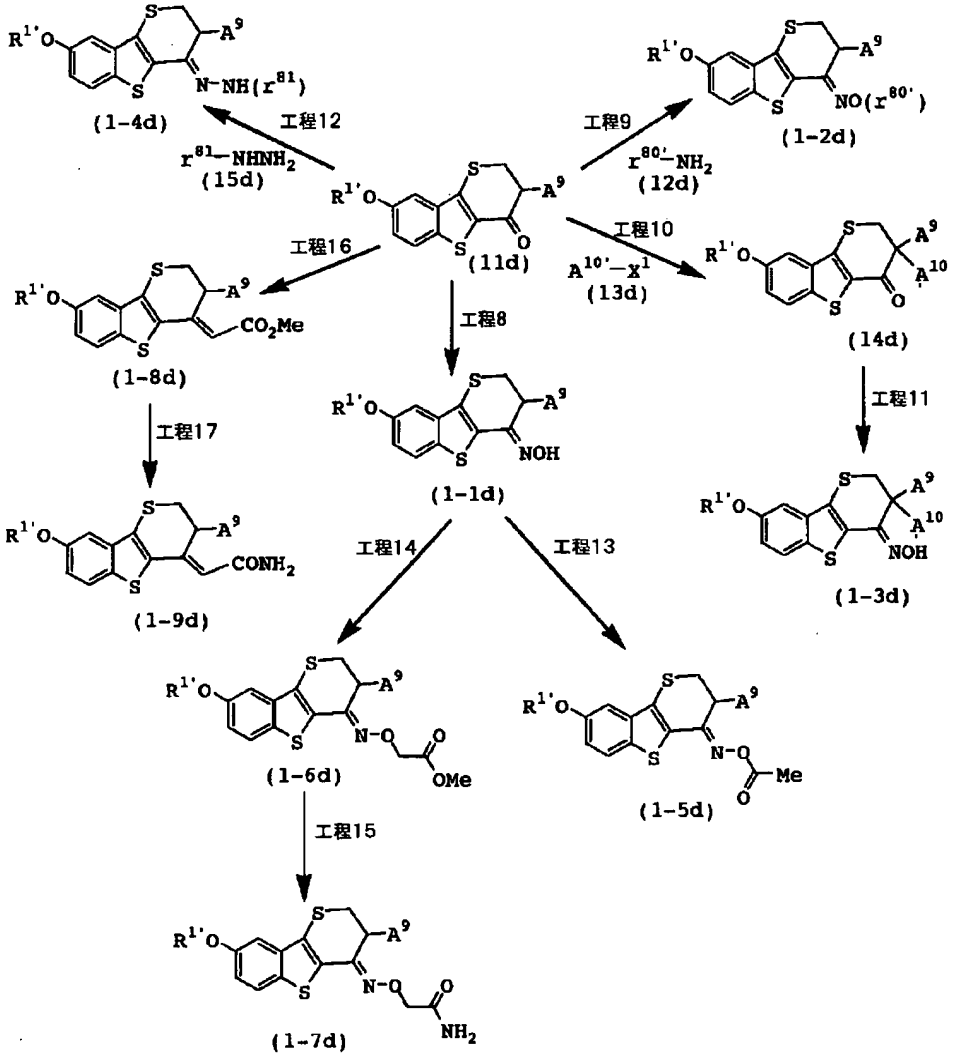
【０２０９】工程８

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（１１ｄ）をヒドロキシルアミンまたはその塩酸塩と反応させることにより、式（１－１ｄ）の化合物（以下、化合物（１－１ｄ）という）を得ることができる。具体的には、化合物（１１ｄ）の反応溶媒の溶液に、塩基とヒドロキシルアミンまたはその塩酸塩とを添加し、加熱・撹拌する。

【０２１０】工程８で用いる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ピリジン、水、これらの混合物等が挙げられ、好ましくはエタノール水溶液、ピリジンである。工程８で用いる塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、酢酸リチウム等が挙げられ、好ましくは酢酸ナトリウムである。工程８は、通常５０℃乃至１５０℃、好ましくは８０℃乃至１２０℃で行う。更に、得られた化合物をカラムクロマトグラフィーで精製処理することにより、２種類の幾何異性体を得ることができる。

【０２１１】

【化４３】



【０２１２】（式中、R^1は炭素数１～６のアルキル基であり、$A^{10'}$は炭素数１～６のアルキル基であり、$r^{80'}$は炭素数２～１１のアシル基であり、A^9、X^1およびr^{81}は前記と同義である。）

【０２１３】工程９

工程８と同様な方法で、反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（１１ｄ）を式（１２ｄ）の化合物（以下、化合物（１２ｄ）という）またはその塩酸塩と反応させることにより、式（１－２ｄ）の化合物（以下、化合物（１－２ｄ）という）を得ることができる。

【０２１４】工程９で用いる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ピリジン、水等が挙げられ、好ましくはエタノール水溶液、ピリジンである。工

程9で用いる塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、酢酸リチウム等が挙げられ、好ましくは酢酸ナトリウムである。工程9は、通常50℃乃至150℃、好ましくは80℃乃至120℃で行う。

【0215】工程10

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（11d）を式（13d）の化合物（以下、化合物（13d）という）と反応させることにより、式（14d）の化合物（以下、化合物（14d）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（11d）の反応溶媒の溶液に、塩基を添加し、さらに化合物（13d）を添加し、室温まで戻す。工程10は、不活性ガス（例えば、窒素ガス等）雰囲気下に行うのが好ましい。

【0216】工程10で用いる反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。工程10で用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミドが好ましい。工程10は、通常－100℃乃至50℃、好ましくは－80℃乃至室温で行う。化合物（14d）は、常法により、単離・精製することができる。

【0217】工程11

反応溶媒中、化合物（14d）をヒドロキシルアミンまたはその塩酸塩と反応させることにより、式（1－3d）の化合物（以下、化合物（1－3d）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（14d）の反応溶媒の溶液に、ヒドロキシルアミンまたはその塩酸塩を添加し、加熱・撹拌する。

【0218】工程11で用いる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ピリジン等が挙げられ、好ましくはエタノール、ピリジンである。工程11は、通常50℃乃至150℃、好ましくは70℃乃至120℃で行う。

【0219】工程12

反応溶媒中、化合物（11d）を式（15d）の化合物（以下、化合物（15d）という）またはその塩酸塩と反応させることにより、式（1－4d）の化合物（以下、化合物（1－4d）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（11d）の反応溶媒の溶液に、化合物（15d）またはその塩酸塩を添加し、加熱・撹拌する。

【0220】工程12で用いる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ピリジン、イソプロピルアルコール等が挙げられ、好ましくはエタノール、ピリジン、イソプロピルアルコールである。工程12で用いる化合物（15d）としては、例えば、アセトヒドラジド、セミカルバジド等が挙げられる。工程12は、通常50℃乃至150℃、好ましくは70℃乃至120℃で行う。なお、本反応をよりスムーズに行う為には、ｐ－トルエンスルホン酸等の触媒を使用するとよい。

【0221】工程13

反応溶媒中、化合物（1－1d）を無水酢酸と反応させることにより、式（1－5d）の化合物（以下、化合物（1－5d）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（1－1d）の反応溶媒の溶液に、無水酢酸を添加し、加熱・撹拌する。

【0222】工程13で用いる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブタノール、ピリジン等が挙げられ、好ましくはピリジンである。工程13は、通常0℃乃至70℃、好ましくは室温で行う。

【0223】工程14

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（1－1d）をブロモ酢酸 メチルエステルと反応させることにより、式（1－6d）の化合物（以下、化合物（1－6d）という）を得ることができる。具体的には、例えば、化合物（1－1d）の反応溶媒の溶液に、塩基を添加し、さらにブロモ酢酸　メチルエステルを添加し、加熱・撹拌する。工程14は、不活性ガス（例えば、アルゴンガス等）雰囲気下に行うのが好ましい。

【0224】工程14で用いる反応溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられ、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。工程14で用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸リチウム等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウム、酢酸ナトリウムある。工程14は、通常0℃乃至100℃、好ましくは室温乃至50℃で行う。r^{80}が、炭素数3～9のアルコキシカルボニルアルキルである場合には、上記工程14の方法に従って製造することができる。

【0225】工程15

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（1－6d）を反応させることにより、酢酸塩化合物を得る。得られた酢酸塩化合物を、常法によりカルボン酸化合物に変換後、これを反応溶媒中、縮合剤及び活性化剤の存在下、塩化アンモニウムと反応させることにより、式（1－7d）の化合物（以下、化合物（1－7d）という）を得ることができる。具体的には、例えば、カルボン酸化合物の反応溶媒の溶液に、縮合剤、活性化剤および塩化アンモニウムを添加し、加熱・撹拌する。

【0226】工程15で用いる酢酸塩化合物を得るための反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、水等が挙げられ、好ましくはメタノール水溶液である。工程15で用いる酢酸塩化合物を得るための塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。塩基は水溶液の形態で添加するのが好ましい。工程15の縮合反応に用いる反応溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジ

メチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、好ましくはN，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。工程１５で用いる縮合剤としては、例えば、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドが好ましい。活性化剤としては、例えば、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール･一水和物が好ましい。工程１５は、通常0℃乃至７０℃、好ましくは室温で行う。r^{80}が炭素数２～７のカルバモイルアルキルである場合には、上記工程１５の方法に従って製造することができる。

【０２２７】工程１６

反応溶媒中、リチウム　ビス（トリメチルシリル）アミドにホスホノ酢酸　トリメチルエステルを反応させカルバニオン化合物を得る。得られたカルバニオン化合物を、同反応溶媒中で化合物（１１ｄ）と反応させることにより、式（１－８ｄ）の化合物（以下、化合物（１－８ｄ）という）を得ることができる。具体的に、例えば、反応溶媒に、リチウム　ビス（トリメチルシリル）アミドおよびホスホノ酢酸　トリメチルエステルを添加し、撹拌後、これに化合物（１１ｄ）またはその溶液を添加し、加熱･撹拌する。工程１６は、不活性ガス（例えば、窒素ガス等）雰囲気下に行うのが好ましい。

【０２２８】工程１６で用いる反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。工程１６は、通常４０℃乃至１００℃、好ましくは６０℃乃至９０℃で行う。

【０２２９】工程１７

反応溶媒中、塩基の存在下、化合物（１－８ｄ）を反応させることにより、カルボン酸化合物を得る。得られたカルボン酸化合物を、反応溶媒中、活性化剤及び縮合剤の存在下、塩化アンモニウムと反応させることにより、式（１－９ｄ）の化合物（以下、化合物（１－９ｄ）という）を得ることができる。具体的には、工程１５と同様に行えばよい。

【０２３０】工程１７のカルボン酸化合物を得るための反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、水等が挙げられ、好ましくはメタノール、ジオキサンおよび水の混合溶媒である。工程１７のカルボン酸化合物を得るための塩基としては、例えば、水酸化ナトリウムが好ましい。塩基は、水溶液の形態で添加するのが好ましい。工程１７の縮合反応に用いる反応溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが好ましい。工程１７で用いる活性化剤としては、例えば、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾオール一水和物が好ましい。工程１７で用いる縮合剤としては、例えば、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドが好ましい。工程１７は、通常0℃乃至１００℃、好ましくは室温乃至８０℃で行う。

【０２３１】上記製造方法で得られる本発明の化合物（１ｄ）は、常法により単離することができ、必要に応じて常法、例えば再結晶、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等によって精製することができる。

【０２３２】また、上記式（１ａ）および（１’）の化合物は、必要に応じて常法により、既知の方法によって、その製薬上許容される塩にすることができる。上記式（１ａ）および（１’）の化合物は、塩基性の基を有する場合は酸付加塩を形成することができ、かかる酸付加塩を形成するための酸としては、塩基性部分と塩を形成し得、かつ製薬上許容される酸であれば特に制限はない。かかる酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸などの有機酸などが挙げられる。

【０２３３】また、上記式（１ａ）および（１’）の化合物がカルボキシル基などの酸性の基を有する場合は、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、有機塩基塩（例えば、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩など）などを形成することができる。

【０２３４】本発明の式（１ａ）または（１’）の化合物またはその製薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物は、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤などの製剤形態で経口または非経口投与することができる。各製剤形態は自体公知の方法によって調製することができる。各製剤形態の調製に使用する添加剤として従来公知のものを用いればよく、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど）などが挙げられる。

【０２３５】上記式（１ａ）または（１’）の化合物またはその製薬上許容される塩の投与量は、投与対象、症状、その他の要因によって異なるが、例えば、成人に経口投与する場合、１回量１～１０００ｍｇ／ｋｇ体重程度を、１日１回～数回程度与える。

【０２３６】本発明の上記式（１ａ）および（１’）の化合物並びにそれらの製薬上許容される塩は、哺乳動物に対する優れたＨＩＶ阻害剤として有用である。

【０２３７】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。また、表中、「〃」は上記と同じであることを意味

する。

実施例1　9-メトキシ-1-(2-メチル-2-プロペニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン

a)2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メトキシベンゼンチオール

2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド(180g)のエチレングリコールモノメチルエーテル(720ml)溶液にエチレンジアミン(115ml)を一度に加えた。反応溶液を120℃で2時間撹拌した後、硫黄(26.6g)を加えた。赤い混合物を110℃にて24時間撹拌した後、氷冷下で2時間撹拌した。得られた固体を沪取して、酢酸エチル(180ml)、水(180ml)で洗浄し、同様な操作をさらに繰り返した。乾燥後、標題化合物(138g)を得た。得られた粗固体は精製することなく、次反応に使用した。

【0238】b)メチル　3-((2-アミノエチル)アミノ)-5-メトキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

実施例1のa)で得られた2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メトキシベンゼンチオール(137g)と2-プロパノール(685ml)の混合物に、ブロモ酢酸メチル(63ml)を加え、室温1時間撹拌した後、90℃で30分間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、炭酸カリウム(45.5g)をゆっくりと加えた。混合物を90℃で2時間撹拌した後、氷冷下で1時間撹拌した。析出した固体を沪取し、2-プロパノール(140ml)で洗浄後、乾燥し(55℃,10hr)、標題化合物の粗精製物(248g)を得た。得られた粗精製物はさらに精製することなく、次反応に使用した。

【0239】c)9-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン

実施例1のb)で得られたメチル　3-((2-アミノエチル)アミノ)-5-メトキシ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの粗精製物(248g)とメタノール(1000ml)の混合液に、ナトリウムメトキシド(65g)を加え、70℃にて2時間撹拌した。反応液を氷冷した後、濃塩酸水(60ml)を滴下し、それからさらに少量の濃塩酸水でpH7に調整した。氷冷下でさらに1時間撹拌した後、析出した固体を沪取した。得られた固体を水、メタノール、酢酸エチルとヘキサンの1:1混合液で洗浄後、乾燥して標題化合物(95.3g)を得た。

【0240】d)9-メトキシ-1-(2-メチル-2-プロペニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン

アルゴン置換下、実施例1のc)で得られた9-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン(650mg)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液を氷冷し、tert-ブチルジメチルクロロシラン(434mg)を加え、5分間撹拌した。水素化ナトリウム(230mg)を加え、室温にて10分間撹拌した。3-ブロモ-2-メチル-プロペン(0.34ml)を加え、さらに2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチルを用いて再結晶を行い、標題化合物(400mg,50%)を得た(表1参照)。

【0241】実施例1-2　9-エトキシ-4-メチル-1-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン

a)9-メトキシ-1-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン

アルゴン置換下、実施例1のc)で得られた9-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン(1.5g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を氷冷し、ブチルリチウム(8.68ml)を加え、15分間撹拌した。tert-ブチルジメチルクロロシラン(1.0g)を加え、室温にて15分間撹拌した後、n-プロピルブロマイド(2.74ml)を加え、さらに3時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(1.0g,57%)を得た。

【0242】b)9-ヒドロキシ-1-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン

アルゴン置換下、実施例1-2のa)で得られた9-メトキシ-1-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3,2-e]-1,4-ジアゼピン-5-オン(5.164g)と塩化メチレン(26ml)の混合物を氷冷下で撹拌し、1M-BBr_3/塩化メチレン溶液(34ml)を加え、0.5時間撹拌し、その後、室温にて1.5時間撹拌した。冷却下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(34ml)を加え、室温にて2時間撹拌した。ヘキサン(30ml)を加えた後、析出した黄色固体を沪取し、水、塩化メチレン/ヘキサン(1:4)混合液、ヘキサンで洗浄した。乾燥後、標題化合物(4.716g,96%)を黄色固体として得た。この固体は、精製することなく次反応に

用いた。

【0243】c）9-エトキシ-1-プロピル-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3，2-e]-1，4-ジアゼピン-5-オン

実施例1-2のb）で得られた9-ヒドロキシ-1-プロピル-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3，2-e]-1，4-ジアゼピン-5-オン（100mg）のジメチルホルムアミド（1．5ml）溶液に、炭酸カリウム（300mg）およびヨウ化エチル（145μl）を加え、室温にて15時間撹拌した。冷却下、水を加え、多量の酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して粗精製物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー（テトラヒドロフラン、クロロホルム）により精製後、酢酸エチルで再結晶することにより、標題化合物（41mg）を得た。

【0244】d）9-エトキシ-4-メチル-1-プロピル-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3，2-e]-1，4-ジアゼピン-5-オン

アルゴン置換下、実施例1-2のc）で得られた9-エトキシ-1-プロピル-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3，2-e]-1，4-ジアゼピン-5-オン（101mg）のジメチルホルムアミド（1．5ml）溶液を氷冷下で撹拌し、60%-水素化ナトリウム（20mg）およびヨウ化メチル（31μl）を加え、室温にて1．5時間撹拌した。冷却下、水を加え、多量の酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄した。乾燥後、減圧濃縮して標題化合物の粗精製物を得た。これを酢酸エチルにて再結晶することにより、標題化合物（54mg）を得た（表1参照）。

【0245】上記実施例1および1-2の方法に準じて、下記表1～3に記載の実施例1-3～1-79の化合物（R^2は水素原子である）を製造した。

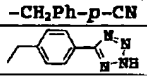
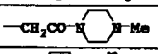
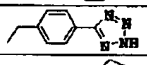
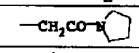
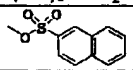
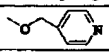
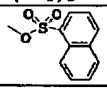
【0246】

【表1】

実施例 No.	-R^1	-A^1	-A^2	-X-
1	-OMe	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-H	-S-
1-2	-OEt	-*n*-Pr	-Me	〃
1-3	-OMe	-COMe	-H	-S-
1-4	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
1-5	〃	$-CH_2CO_2Et$	〃	〃
1-6	〃	$-CH_2Ph$	〃	〃
1-7	〃	$-CH_2Ph$-*p*-OMe	〃	〃
1-8	〃	$-CH_2Ph$-*p*-Me	〃	〃
1-9	〃	$-CH_2Ph$-*p*-Cl	〃	〃
1-10	〃	$-CH_2Ph$-*m*-OMe	〃	〃
1-11	〃	$-CH_2C(Cl)=CH_2$	〃	〃
1-12	〃	$-CH_2CH=CMe_2$	〃	〃
1-13	〃	$-CH_2Ph$-*o*-Cl	〃	〃
1-14	〃	$-CH_2Ph$-*m*-Me	〃	〃
1-15	〃	$-CH_2Ph$-*p*-NO_2	〃	〃
1-16	〃	$-CH_2Ph$-*m*-Cl	〃	〃
1-17	〃	$-CH_2Ph$-*m*-NO_2	〃	〃
1-18	〃	$-CH_2Ph$-*o*-Me	〃	〃
1-19	〃	$-CH_2Ph$-*o*-OMe	〃	〃
1-20	-OEt	$-CH_2Ph$	〃	〃
1-21	$-OCH_2CH=CH_2$	-*iso*-C_5H_{11}	〃	〃
1-22	〃	-*n*-Pr	〃	〃
1-23	〃	-*n*-Bu	〃	〃
1-24	-O-*n*-Pr	$-CH_2C(Me)=CH_2$	〃	〃
1-25	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
1-26	-OEt	〃	〃	〃
1-27	〃	$-CH_2C(Me)=CH_2$	〃	〃
1-28	-OMe	〃	-Me	〃
1-29	-OH	〃	-H	〃
1-30	〃	〃	-Me	〃
1-31	-OEt	〃	〃	〃
1-32	〃	$-CH_2CH=CMe_2$	-H	〃
1-33	〃	$-CH_2C\equiv CH$	〃	〃

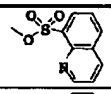
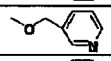
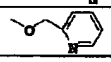
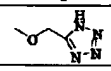
【0247】

【表2】

実施例 No.	$-R^1$	$-A^1$	$-A^2$	-X-
1-34	-OMe	$-CH_2CH=CH_2$	-Me	-S-
1-35	〃	-*n*-Pr	〃	〃
1-36	〃	-*iso*-Bu	〃	〃
1-37	-OEt	$-CH_2CH=CMe_2$	〃	〃
1-38	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
1-39	-OMe	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃
1-40	-OEt	$-CH_2C\equiv C-Me$	-H	〃
1-41	〃	$-CH_2C\equiv C-Et$	〃	〃
1-42	〃	$-CH_2Ph-p-CN$	〃	〃
1-43	-OEt		〃	〃
1-44	〃	$-CH_2CO_2Et$	〃	〃
1-45	〃	$-CH_2CONMe_2$	〃	〃
1-46	〃		〃	〃
1-47	-OMe		〃	〃
1-48	-OEt		〃	〃
1-49	$-OS(=O)_2-Ph-p-Me$	-*iso*-Bu	〃	〃
1-50	$-OS(=O)_2-Me$	〃	〃	〃
1-51	$-O(CH_2)_2-NMe_2$	〃	〃	〃
1-52	$-O-CONMe_2$	〃	〃	〃
1-53	$-OS(=O)_2-Ph-p-Cl$	〃	〃	〃
1-54		〃	〃	〃
1-55		〃	〃	〃
1-56	-OMe	$-CH_2Ph-p-CN$	-Me	〃
1-57	$-O(CH_2)_2-OEt$	-*iso*-Bu	-H	〃
1-58		〃	〃	〃

【0248】

【表3】

実施例No.	$-R^1$	$-A^1$	$-A^2$	-X-
1-59		-iso-Bu	-H	-S-
1-60		〃	〃	〃
1-61		〃	〃	〃
1-62	-OMe	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-Et	〃
1-63	〃	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃
1-64	$-OCH_2CO_2Me$	-iso-Bu	-H	〃
1-65	-OEt	$-CH_2CONH_2$	〃	〃
1-66	$-OCH_2CN$	-iso-Bu	〃	〃
1-67	$-OCH_2OMe$	〃	〃	〃
1-68		〃	〃	〃
1-69	-O-n-Pr	$-CH_2C(Me)=CH_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	〃
1-70	〃	〃	-Me	〃
1-71	〃	〃	-Et	〃
1-72	-O-n-Pr	$-CH_2C(Me)=CH_2$	$-CH_2CH=CH_2$	〃
1-73	-OMe	〃	$-CH_2Ph$	〃
1-74	$-OC(=S)NMe_2$	-iso-Bu	-H	〃
1-75	$-SC(=O)NMe_2$	〃	〃	〃
1-76	-OMe	$-CH_2C\equiv CH$	〃	〃
1-77	〃		-COMe	〃
1-78	〃	〃	-H	〃
1-79	〃	$-CH_2CO_2H$	〃	〃

【0249】実施例2　1-(2-メチル-2-プロペニル)-9-ニトロ-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3，2-e]-1，4-ジアゼピン-5-オン

a）2-(4，5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ニトロベンゼンチオール

2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド(100.0g)のエチレングリコールモノメチルエーテル(1.0L)溶液にエチレンジアミン(80ml)を一度に加えた。反応溶液を60℃に昇温した後、硫黄(19.0g)を加えた。赤い混合物を110℃にて20時間撹拌した後、氷冷下で1.5時間撹拌した。得られた固体を沪取して、酢酸エチル(200ml)、水(200ml)で洗浄した。乾燥後、粗固体(82.73g)を得た。得られた固体にジメチルスルホキシド(850ml)を加え、130℃にて1時間撹拌後、室温で2日間放置した。不溶物を沪別し、ジメチルスルホキシド(100ml)で洗浄した。沪液を氷冷下撹拌し、水(400ml)の滴下後、さらに1時間撹拌した。得られた結晶を沪取し、水(200ml)で洗浄した。乾燥後、標題化合物(69.20g，58%)を得た。

【0250】b）メチル　3-((2-アミノエチル)アミノ)-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

実施例2のa）で得られた2-(4，5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ニトロベンゼンチオール(24.3g)とメタノール(340ml)の混合物に、ブロモ酢酸メチル(10.5ml)を加え、1時間還流撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、炭酸カリウム(7.60g)とメタノール(100ml)をゆっくりと加えた。混合物を2時間加熱還流した後、氷冷下で1時間撹拌した。析出した固体を沪取し、メタノール(70ml)で洗浄後、乾燥し(55℃，10hr)、標題化合物の粗精製物(32.5g)を得た。得られた標題化合物はさらに精製することなく、次反応に使用した。

【0251】c）9-ニトロ-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3，2-e]-1，4-ジアゼピン-5-オン

実施例2のb）で得られたメチル　3-((2-アミノエチル)アミノ)-5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレートの粗精製物(32.5g)とメタノール(800ml)の混合液に、ナトリウムメトキシド(8.83g)を加え、80℃にて3時間還流撹拌した。反応液を氷冷した後、濃塩酸水(10ml)を滴下した。氷冷下でさらに1時間撹拌した後、析出した固体を沪取した。得られた固体を水、メタノールで洗浄後、乾燥して目的とする環化体4(24.3g，85%)を得た。

【0252】d）1-(2-メチル-2-プロペニル)-9-ニトロ-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-[1]ベンゾチエノ[3，2-e]-1，4-ジアゼピ

ン－５－オン
実施例１のｄ）と同様にして、実施例２のｃ）で得られた９－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－［１］ベンゾチエノ［３，２－ｅ］－１，４－ジアゼピン－５－オン（３．０ｇ）より、標題化合物（２．１４ｇ，５９％）を得た（表４参照）。

【０２５３】上記実施例２の方法に準じて、下記表４～６に記載の実施例２－２～２－６９の化合物（R^2は水素原子である）を製造した。

【０２５４】

【表４】

実施例No.	$-R^1$	$-A^1$	$-A^2$	-X-
2	$-NO_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-H	-S-
2-2	$-NH_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-H	-S-
2-3	-NHCOMe	〃	〃	〃
2-4	$-NHS(=O)_2Me$	〃	〃	〃
2-5	-NHCOEt	〃	〃	〃
2-6	$-NO_2$	〃	-Me	〃
2-7	$-NMe_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-H	〃
2-8	$-NO_2$	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
2-9	〃	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃
2-10	〃	$-CH_2Ph-m-OMe$	-H	〃
2-11	〃	$-CH_2Ph-m-NO_2$	〃	〃
2-12	〃	$-CH_2Ph$	〃	〃
2-13	〃	$-CH_2Ph-m-Cl$	〃	〃
2-14		$-CH_2C(Me)=CH_2$	〃	〃
2-15	-SMe	-*iso*-Bu	〃	〃
2-16		$-CH_2C(Me)=CH_2$	〃	〃
2-17		〃	〃	〃
2-18		〃	〃	〃
2-19	$-NHCO_2Et$	〃	〃	〃
2-20	$-NHCONHCH_2CH=CH_2$	〃	〃	〃
2-21	-SMe	-*iso*-Bu	-Me	〃
2-22	$-NO_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	$-CH_2Ph$	〃
2-23	-SMe	-*iso*-Bu	〃	〃
2-24	$-NO_2$	-Et	-Me	〃
2-25	〃	〃	-Et	〃

【０２５５】

【表５】

実施例No.	-R^1	-A^1	-A^2	-X-
2-26	$-NO_2$	$-CH_2C{\equiv}CH$	-H	-S-
2-27		$-CH_2C(Me){=}CH_2$	〃	〃
2-28	$-NO_2$	$-CH_2CH{=}CMe_2$	〃	〃
2-29	-H	$-CH_2C(Me){=}CH_2$	〃	〃
2-30	-F	〃	〃	〃
2-31	〃	$-CH_2CH{=}CH_2$	〃	〃
2-32	〃	$-CH_2Ph$	〃	〃
2-33	$-SC(=O)NMe_2$	-*n*-Bu	〃	〃
2-34	-SMe	〃	〃	〃
2-35	$-NO_2$	$-CH_2Ph$	-Me	〃
2-36	〃	〃	-COPh	〃
2-37	〃	$-CH_2CH{=}CH_2$	-Me	〃
2-38	〃	〃	-COPh	〃
2-39	〃	$-CH_2Ph$-*o*-F	-H	〃
2-40	-SMe	$-CH_2Ph$	〃	〃
2-41	〃	$-CH_2Ph$-*m*-OMe	〃	〃
2-42	〃	$-CH_2Ph$-*m*-NO_2	〃	〃
2-43	〃	$-CH_2Ph$-*o*-F	〃	〃
2-44	〃	$-CH_2Ph$-*m*-F	〃	〃
2-45	〃	$-CH_2C(Me){=}CH_2$	〃	〃
2-46	〃	$-CH_2CH{=}CH_2$	〃	〃
2-47	〃	$-CH_2CH{=}CMe_2$	〃	〃
2-48	〃	$-CH_2Ph$-*p*-Cl	〃	〃
2-49	$-NO_2$	$-CH_2CH{=}CH_2$	$-CONMe_2$	〃
2-50	〃	〃	$-CH_2OC(=O)$-*tert*-Bu	〃
2-51	-Cl	$-CH_2C(Me){=}CH_2$	-H	〃
2-52	〃	$-CH_2Ph$	〃	〃
2-53	〃	$-CH_2CH{=}CH_2$	〃	〃
2-54	〃	$-CH_2Ph$-*o*-F	〃	〃
2-55	-SEt	$-CH_2C(Me){=}CH_2$	〃	〃
2-56	〃	$-CH_2CH{=}CH_2$	〃	〃

【0256】

【表6】

実施例No.	-R^1	-A^1	-A^2	-X-
2-57	-SEt	$-CH_2Ph$	-H	-S-
2-58	〃	$-CH_2Ph$-*m*-Cl	〃	〃
2-59	〃	-*n*-Bu	〃	〃
2-60	〃	-*n*-Pr	〃	〃
2-61	-SMe	$-CH_2Ph$-*m*-Cl	〃	〃
2-62	-Cl	〃	〃	〃
2-63	〃	$-CH_2Ph$-*m*-OMe	〃	〃
2-64	〃	$-CH_2CH{=}CMe_2$	〃	〃
2-65	-OEt	$-(CH_2)_2OH$	〃	〃
2-66	-F	$-CH_2CH{=}CMe_2$	〃	〃
2-67	〃	$-CH_2C{\equiv}CH$	〃	〃
2-68	-SMe	$-CH_2CH{=}CH_2$	$-CH_2CN$	〃
2-69	〃	〃	$-CH_2CO_2Me$	〃

【0257】実施例3　9－（メチルアミノスルホニル）－1－イソブチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－5H－［1］ベンゾチエノ［3，2－e］－1，4－ジアゼピン－5－オン

a）9－（クロロスルホニル）－1－イソブチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－5H－［1］ベンゾチエノ［3，2－e］－1，4－ジアゼピン－5－オン

アルゴン置換下、実施例1－2のa）と同様にして得られた1－イソブチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－5H－［1］ベンゾチエノ［3，2－e］－1，4－ジアゼピン－5－オン（7．134g）のクロロホルム（107ml）溶液を氷冷し、5滴のジメチルホルムアミドと塩化チオニル（5．69ml）を加え、5分間撹拌した。クロロスルホン酸（8．64ml）を10分間かけて滴下した後、60℃で3時間撹拌した。反応液に水を加え、大量のクロロホルムで抽出した後、炭酸水素

ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色粗精製物として標題化合物（８．８１ｇ，９１％）を得た。得られた粗精製物は精製することなく、次反応に使用した。

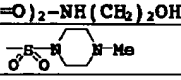
【０２５８】ｂ）９－（メチルアミノスルホニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－［１］ベンゾチエノ［３，２－ｅ］－１，４－ジアゼピン－５－オン

アルゴン置換下、実施例３のａ）で得られた９－（クロロスルホニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－［１］ベンゾチエノ［３，２－ｅ］－１，４－ジアゼピン－５－オン（２２４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３．４ｍｌ）溶液に４０％メチルアミン水溶液（１．０ｍｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応溶液に水（１０ｍｌ）、酢酸エチルおよびヘキサン（少量）を加え、室温にて３０分間撹拌した。析出した粗結晶を沪取後、乾燥した。その後、酢酸エチルを用いて再結晶を行い、標題化合物（１０３ｍｇ，４７％）を得た（表７参照）。

【０２５９】上記実施例３の方法に準じて、下記表７に記載の実施例３－２～３－１３の化合物（R^2は水素原子である）を製造した。

【０２６０】

【表７】

実施例No.	$-R^1$	$-A^1$	$-A^2$	-X-
3	$-S(=O)_2-NHMe$	-*iso*-Bu	-H	-S-
3-2	$-S(=O)_2-NH(CH_2)_2OH$	-*iso*-Bu	-H	-S-
3-3		〃	〃	〃
3-4	$-S(=O)_2-NH_2$	〃	〃	〃
3-5	$-S(=O)_2-NMe_2$	〃	〃	〃
3-6	$-S(=O)_2-Me$	〃	〃	〃
3-7	$-S(=O)_2-Et$	〃	〃	〃
3-8	$-S(=O)_2-OEt$	〃	〃	〃
3-9	$-S(=O)_2-CH_2CH=CH_2$	〃	〃	〃
3-10	$-S(=O)_2-Me$	〃	-Me	〃
3-11	$-S(=O)_2-CH_2Ph$	〃	-H	〃
3-12	$-S(=O)_2-Me$	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃
3-13		〃	-H	〃

【０２６１】実施例４　１－（２－メチル－２－プロペニル）－９－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－［１］ベンゾフラノ［３，２－ｅ］－１，４－ジアゼピン－５－オン

ａ）メチル　３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル）アミノ）－５－ニトローベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボキシレート

アルゴン置換下、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチルアミン（３７．６ｇ）のメタノール（３７４ｍｌ）溶液を０℃に冷却し、２－ヒドロキシ－５－ニトロベンズアルデヒド（３７．４ｇ）を加えた後、溶液を室温にて１時間撹拌した。反応溶液をトルエン（２００ｍｌ）と合わせて減圧濃縮を行い、油状物を定量的に得た。得られた油状物をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３７０ｍｌ）に溶解して、これを０℃に冷却し、炭酸カリウム（９２．５ｇ）およびクロロ酢酸メチル（２５．５ｍｌ）を加え、内温２７℃～３７℃で３時間撹拌した。氷冷下、反応溶液に水（４００ｍｌ）、ヘキサン（１０ｍｌ）および酢酸エチル（１ｍｌ）を加え、室温にて０．５時間撹拌した。析出した固体を沪取し、水、ヘキサンで洗浄した。乾燥後、固体として得られた標題化合物（７５．１ｇ）は精製することなく次反応に使用した。

【０２６２】ｂ）９－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［ｂ］フラノ［３，２－ｅ］－１，４－ジアゼピン－５－オン

アルゴン置換下、実施例４のａ）で得られたメチル　３－（（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル）アミノ）－５－ニトローベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボキシレート（７５．１ｇ）のジオキサン（１５０ｍｌ）溶液に４Ｎ－塩酸ジオキサン溶液（３００ｍｌ）を加えた後、溶液を室温にて３時間撹拌した。反応溶液をトルエン（２００ｍｌ）と合わせて減圧濃縮を行い、メチル３－（（２－アミノエチル）アミノ）－５－ニトローベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボキシレートの塩酸塩を定量的に得た。得られたメチル　３－（（２－アミノエチル）アミノ）－５－ニトローベンゾ［ｂ］フラン－２－カルボキシレートの塩酸塩をメタノール（５００ｍｌ）に溶解し、これを０℃に冷却し、ナトリウムメトキシド（３２ｇ）を加え、内温２７℃～３７℃で３時間撹拌した。氷冷下、反応溶液に、水（４００ｍｌ）、ヘキサン（１０ｍｌ）および酢酸エチル（１ｍｌ）を加え、１２時間還流撹拌した。冷却後、析出した固体を沪別し、水、酢酸エチルで十分に洗浄した。乾燥後、標題化合物を得た（３１．５ｇ）。

【０２６３】ｃ）１－（２－メチル－２－プロペニル）－９－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－［１］ベンゾフラノ［３，２－ｅ］－１，４－ジアゼピ

ン－５－オン
実施例４のｂ）で得られた９－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－［１］ベンゾフラノ［３，２－ｅ］－１，４－ジアゼピン－５－オン（４ｇ）より、実施例１のｄ）と同様にして、標題化合物（２．１２ｇ）を得た。

【０２６４】上記実施例４の方法に準じて、下記表８～９に記載の実施例４－２～４－４０の化合物（R^2は水素原子である）を製造した。

【０２６５】

【表８】

実施例 No.	$-R^1$	$-A^1$	$-A^2$	-X-
4	$-NO_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-H	-O-
4-2	-H	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-H	-O-
4-3	-OEt	〃	〃	〃
4-4	-OMe	〃	〃	〃
4-5	-O-*n*-Pr	〃	〃	〃
4-6	-O-*iso*-Pr	〃	〃	〃
4-7	-H	$-CH_2Ph$	〃	〃
4-8	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
4-9	-OMe	$-CH_2CH=CHPh$	〃	〃
4-10	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
4-11	〃	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-Me	〃
4-12	$-NO_2$	$-CH_2CH=CH_2$	-H	〃
4-13	〃	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃
4-14	〃	$-CH_2Ph-m-NO_2$	-H	〃
4-15	-Br	$-CH_2C(Me)=CH_2$	〃	〃
4-16	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
4-17	$-NO_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	-COPh	〃
4-18	-SMe	$-CH_2CH=CH_2$	-H	〃
4-19	-Br	$-CH_2Ph$	〃	〃
4-20	$-NO_2$	〃	〃	〃
4-21	〃	$-CH_2Ph-m-F$	〃	〃
4-22	〃	$-CH_2Ph-o-F$	〃	〃
4-23	-CN	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
4-24	〃	$-CH_2Ph$	〃	〃
4-25	$-NO_2$	$-CH_2Ph-m-OMe$	〃	〃
4-26	-COMe	$-CH_2Ph$	〃	〃
4-27		〃	〃	〃
4-28	-SMe	〃	〃	〃
4-29	-Br	$-CH_2Ph-o-F$	〃	〃
4-30	〃	$-CH_2Ph-m-F$	〃	〃
4-31	$-CO_2H$	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃

【０２６６】

【表９】

実施例 No.	$-R^1$	$-A^1$	$-A^2$	-X-
4-32	$-CO_2Me$	$-CH_2CH=CH_2$	-H	-O-
4-33	-Cl	$-CH_2Ph$	〃	〃
4-34	-CONHMe	$-CH_2CH=CH_2$	〃	〃
4-35	$-CONMe_2$	〃	〃	〃
4-36	-CONHPh	〃	〃	〃
4-37	-OMe	$-CH_2C(Me)=CH_2$	$-CH_2C(Me)=CH_2$	〃
4-38	〃	-*iso*-Bu	-Me	〃
4-39	〃	〃	-Et	〃
4-40	〃	〃	$-CH_2CH=CH_2$	〃

【０２６７】実施例５　９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン
ａ）１－オキソ－６－メトキシインダン－２－カルボン酸メチル
テトラヒドロフラン（48ml）に60%－水素化ナトリウム（4.28g）および炭酸ジメチル（9.64g）を加え、反応液を80℃に加熱した中に、６－メトキシインダン－１－オン（6.94g）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（48ml）溶液を0.5時間かけて滴下した。滴下終了後、更に１時

間還流した後、反応液を氷冷して酢酸（6.43ml）を加え反応を終了させた。水（200ml）を加え、酢酸エチル：ヘキサン（２：１）混合液で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物ａ）（7.99g）を得た。

ｂ）９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン

エチレンジアミン（13.7ml）のキシレン（150ml）溶液にｐ－トルエンスルホン酸１水和物（750mg）を加え、100℃に加熱した中に１－オキソ－６－メトキシインダン－２－カルボン酸メチル（15.3g）を固体のまま加えた。キシレン（50ml）を加え、共沸脱水しながら1.5時間加熱撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体を沪取した。酢酸エチルとヘキサンで洗浄し、乾燥後、標題化合物（15.3ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz、DMSO-d_6): 3.30-3.35 (3H, m), 3.40-3.46 (3H, m), 3.77 (3H,s), 6.89 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.14 (1H, br), 7.30-7.35 (3H, m).MS (FAB+) m/z: 231.0 (M++H).

【０２６８】実施例５－２　１－ベンジル－９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン

Ｎ－ベンジルエチレンジアミン（8.34g）のキシレン（50ml）溶液にｐ－トルエンスルホン酸１水和物（122mg）を加え、100℃に加熱した中に１－オキソ－６－メトキシインダン－２－カルボン酸メチル（2.45g）を固体のまま加えた。キシレン（20ml）を加え、共沸脱水しながら5時間加熱撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体（４－ベンジル－９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン）を沪去した。酢酸エチルで洗浄した沪液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、粗生成物を得た。得られた油状物をエーテルで再結晶して標題化合物（11mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz、$CHCl_3$): 3.38-3.49 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.18 (1H, br), 6.88 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.29-7.50 (6H, m),

MS (FAB) m/z 320.9 (M++H).

【０２６９】実施例５－３　９－メトキシ－６－ｎ－プロピル－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン

９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン（390mg）のテトラヒドロフラン（7.8ml）溶液を0℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液、2.3ml）を加え、15分間撹拌した。1－ブロモプロパン（0.77ml）を加え、徐々に室温まで昇温しながら15時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（50mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6): 0.60-1.15 (5H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.15-3.80(5H, m), 3.77 (3H, s), 6.87 (1H, brd, J = 9.5 Hz), 7.00-7.25 (5H, m), 7.28 (1H, brs), 7.29 (1H, d, J = 9.5 Hz).

MS (FAB) m/z 273.0 (M++H).

【０２７０】実施例５－４　９－メトキシ－６，６－ジ－ｎ－プロピル－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン

９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン（1.00g）のテトラヒドロフラン（12ml）溶液を0℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液、8.4ml）を加え、15分間撹拌した。ｔ－ブチルジメチルシリルクロライド（720mg）を加え10分間撹拌した後に1－ブロモプロパン（0.83ml）を加え、徐々に室温まで昇温しながら2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗生成物を得た。これをトルエンで再結晶し、標題化合物（267mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$): 0.30-0.60 (2H, m), 0.69 (6H, t, J = 7.3 Hz), 0.80-1.10 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.44 (2H, td, J = 12.5, 4.8 Hz), 3.40-3.75 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.90-5.10 (1H, brm), 5.55-5.75 (1H, brm),6.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.21(1H, d, J= 8.2 Hz).

MS (FAB) m/z 315.0 (M++H).

【０２７１】実施例５－５　９－メトキシ－１，６，６－トリ－ｎ－プロピル－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン

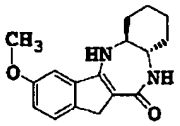
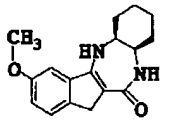
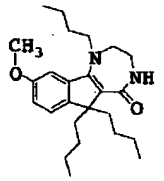
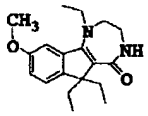
９－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－インデノ［１，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン（1.00g）のテトラヒドロフラン（12ml）溶液を0℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液、11.1ml）を加え、15分間撹拌した。ｔ－ブチルジメチルシリルクロライド（720mg）を加え10分間撹拌した後に1－ブロモプロパン（1.22ml）を加え、徐々に室温まで昇温しながら2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、粗生成物を得た。これをエーテルとヘキサンで再結

晶し、標題化合物（149mg）を得た。
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$)：0.35-0.55 (2H, m), 0.68 (6H, t, J = 7.2 Hz), 0.80-1.00 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.44 (2H,td, J = 12.5, 4.8 Hz), 3.25-3.55 (6H, m), 3.84 (3H, s), 5.70-5.85 (1H,brm), 6.91 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz).
MS (FAB) m/z 357.2(M++H).

【0272】上記実施例5～5－5のいずれかと同様にして、下記表10に記載の実施例5－6～5－9の化合物を製造した。

【0273】

【表10】

実施例NO.	構造式	MSデータ
5-6		MS (FAB+) m/z 284.9(M++H).
5-7		MS (FAB+) m/z 285.1(M++H).
5-8		MS (FAB) m/z 399.2 (M++H).
5-9		MS (FAB) m/z 315.1 (M++H).

【0274】実施例6　10－メトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロ－5H－ナフト［2，1－f］［1，4］オキサゼピン－5－オン

a）7－メトキシ－1－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボン酸メチル

テトラヒドロフラン（280ml）に60%－水素化ナトリウム（23.6g）および炭酸ジメチル（55ml）を加え、反応液を75℃に加熱し、7－メトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－1－オン（46.4g）のテトラヒドロフラン（190ml）溶液を2時間かけて滴下した。滴下終了後、更に1時間還流した後、反応液を氷冷した。酢酸にて反応をクエンチして、pHを5.5に調整した後、減圧濃縮し、エーテルと水を加えて分液した。有機層をpHが5.5になるまで水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して粗生成物を得た。これにヘキサンを加えてよく撹拌した後、上澄み層のみを取り除き、標題化合物a）（49.8g）を得た。得られた生成物は、これ以上の精製を行うことなく次反応に用いた。

b）2－ブロモ－7－メトキシ－1－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボン酸メチル

7－メトキシ－1－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボン酸メチル（49.8g）のクロロホルム（500ml）溶液にN－ブロモスクシンイミド（41.6g）を加え、0.5時間撹拌した後、2,2'－アゾビスイソブチロニトリル（210mg）を加え、50℃まで昇温した。1時間撹拌した後、更にN－ブロモスクシンイミド（4.2g）を加え、50℃にて1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ヘキサン（500ml）を加えコハク酸を析出させて沪別した。沪液を減圧濃縮し、得られた固体をクロロホルム（300ml）に溶解させた後、ヘキサン（350ml）を加え、残留コハク酸を固体として沪別した。沪液を減圧濃縮し、ヘキサンと酢酸エチルで再結晶し、標題化合物b）（37.44g）を得た。

c）1－ヒドロキシ－7－メトキシナフタレン－2－カルボン酸メチル

1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］－7－ウンデセン（36ml）のテトラヒドロフラン（80ml）溶液を氷冷し、2－ブロモ－7－メトキシ－1－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－カルボン酸メチル（37.44g）のテトラヒドロフラン（360ml）溶液を2時間かけて滴下した。室温まで徐々に昇温し、17時間撹拌した。反応液を氷冷した後、6N－塩酸水（100ml）とクロロホルム（300ml）の混合液を加え、反応を終了させた。クロロホルムで抽出した後、有機層を水と食塩水

で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して固体を得た。得られた固体をエタノールと水にて再結晶し、標題化合物ｃ）（21.71g）を得た。

ｄ）１－（２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ）－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル

１－ヒドロキシ－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル（1.16g）、N－tブトキシカルボニルエタノールアミン（0.93ml）およびトリフェニルホスフィン（1.97g）のテトラヒドロフラン（50ml）溶液を氷冷し、ジエチルアゾジカルボキシレート（40%トルエン溶液、3.2g）を約15分間かけて滴下した。反応液を室温で１時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物ｄ）（1.80g）を得た。

ｅ）１０－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－ナフト［２，１－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン

１－（２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ）－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル（1.80g）に4N－塩酸ジオキサン溶液（24ml）を加え、室温で１時間撹拌した。減圧濃縮して得られた固体を、エーテルとヘキサンの混合溶液で洗浄した。乾燥後、１－（２－アミノエトキシ）－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル塩酸塩（1.37g）を得た。当該塩酸塩（830mg）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（20ml）溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（0.6ml）を加え、70℃で0.5時間加熱撹拌した後、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水と酢酸エチルで分液した。有機層を水と食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物（491mg）を得た。

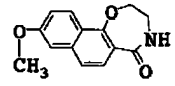
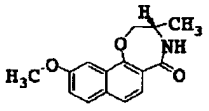
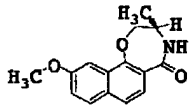
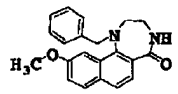
^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6): 3.39 (2H, q, J = 5.0 Hz), 3.90 (3H, s), 4.55 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 10.5Hz), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz),8.39 (H, br).

MS (FAB+) m/z 244.0(M++H).

【０２７５】上記実施例６の方法と同様にして、下記表１１に記載の実施例６－２～６－５の化合物を製造した。

【０２７６】

【表１１】

実施例NO.	構造式	MSデータ
6-2		MS (FAB+) m/z 244.1(M++H).
6-3		MS (FAB+) m/z 257.8(M++H).
6-4		MS (FAB+) m/z 257.0(M++H).
6-5		MS (FAB+) m/z 333.1(M++H).

【０２７７】実施例７　１０－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－５Ｈ－ナフト［２，１－ｆ］［１，４］ジアゼピン－５－オン

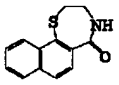
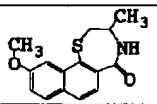
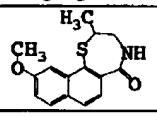
ａ）１－（ジメチルアミノチオカルボニルオキシ）－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル

１－ヒドロキシ－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル（6.97g）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（150ml）溶液を氷冷し、60%－水素化ナトリウム（1.44g）を少しずつ加えた。氷冷下、0.5時間撹拌後、ジメチルアミノチオカルボニルクロライド（5.56g）を加え、徐々に室温に昇温しながら15時間撹拌した。酢酸で反応を終了させた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、カラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物ａ）（4.45g）を得た。

ｂ）１－（ジメチルカルバモイルチオ）－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル

１－（ジメチルアミノチオカルボニルオキシ）－７－メトキシナフタレン－２－カルボン酸メチル（4.43g）のジフェニルエーテル（16ml）溶液を230℃に加熱し、１時間撹拌した。室温まで冷却し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物ｂ）（4.46g）を得

た。
c）10-メトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-ナフト［2，1-f］［1，4］ジアゼピン-5-オン
1-（ジメチルカルバモイルチオ）-7-メトキシナフタレン-2-カルボン酸メチル（970mg）のメタノール（10ml）溶液にナトリウムメトキシド（492mg）を加え、75℃で加熱撹拌した。反応液を室温に冷却した後、2-クロロエチルアミン塩酸塩（458mg）を加え、75℃にて3時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、クロロホルムと水にて分液を行い、有機層を水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物（818mg）を得た。
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$): 3.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.37 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.00 (3H, s), 7.15 (1H, br), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.5 Hz).
MS (FAB+) m/z 260.1(M++H).
【0278】上記実施例7の方法と同様にして、下記表12に記載の実施例7-2～7-4の化合物を製造した。
【0279】
【表12】

実施例NO.	構造式	MSデータ
7-2		MS (FAB+) m/z 230.1(M++H).
7-3		MS (FAB+) m/z 273.9(M++H).
7-4		MS (FAB+) m/z 274.0(M++H).

【0280】実施例8　10-メトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-ナフト［2，1-f］［1，4］ジアゼピン-5-オン
a）10-メトキシ-1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-7H-ナフト［2，1-f］［1，4］ジアゼピン-5-オン
エチレンジアミン（6.61g）のキシレン（32ml）溶液にp-トルエンスルホン酸1水和物（258mg）を加え、110℃に加熱した中に、1-オキソ-7-メトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル（5.15g）のキシレン（20ml）溶液を約10分間かけて滴下した。滴下終了後、共沸脱水しながら4.5時間加熱撹拌した。反応溶液にエタノール（5ml）を加え、室温まで冷却し、析出した固体を沪取した。酢酸エチルとヘキサンで洗浄し、乾燥後、標題化合物a）（15.3g）を得た。
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$): 2.61-2.70 (4H, m), 3.46-3.50 (2H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.74 (1H, br), 6.16 (1H, br), 6.84 (1H, dd, J = 8.2, 2.5 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, s),
MS (FAB+) m/z 245.1(M++H).
【0281】b）10-メトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-ナフト［2，1-f］［1，4］ジアゼピン-5-オン
10-メトキシ-1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-7H-ナフト［2，1-f］［1，4］ジアゼピン-5-オン（488mg）、10%パラジウム炭素（488mg）および酢酸（24ml）の混合液を60℃にて5時間加熱撹拌した。不溶物を沪去した後、沪液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた油状物をエーテルとクロロホルムにて結晶化し、標題化合物（197mg）を得た。
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$): 3.56 (2H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz), 3.80 (2H, dd, J =5.5, 3.4 Hz), 3.94 (3H, s), 6.77 (1H, br), 7.18-7.26 (3H, m), 7.70 (1H,d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz),
MS (FAB+) m/z 243.0(M++H).
【0282】実施例8-2　10-メトキシ-1-プロピル-1，2，3，4-テトラヒドロ-5H-ナフト［2，1-f］［1，4］ジアゼピン-5-オン
10-メトキシ-1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-7H-ナフト［2，1-f］［1，4］ジアゼピン-5-オン（2.0g）のテトラヒドロフラン（40ml）溶液を氷冷し、n-ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液、11.3ml）を加え、15分間撹拌した後、室温に昇温し、15分間撹拌した。1-ブロモプロパン（2.2ml）を加え、室温にて3時間撹拌した後、反応液を炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルの中にあけた。酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた粗生成物を、更にトルエンとヘキサンにて

再結晶を行い、標題化合物（1.22g）を得た。
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$): 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.63 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 3.43-3.52 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.20(1H, br), 6.80 (1H, dd, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.11(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, s),
MS (FAB+) m/z 287.1(M++H).

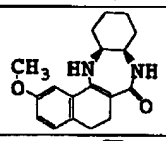
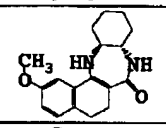
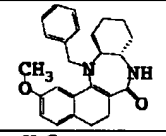
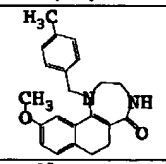
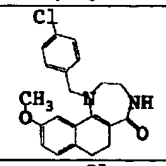
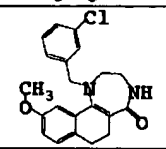
【０２８３】実施例８－３　１－ベンジル－１０－メトキシー１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロー７Ｈ－ナフト［２，１－ｆ］［１，４］ジアゼピン－５－オン
実施例８－２と同様にして、標題化合物を得た。ただし、１－ブロモプロパンの代わりにベンジルブロマイドを使用した。
^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$): 2.04-2.65 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.46 (H, dd, J = 8.4, 4.5 Hz), 3.61 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.12(1H, br), 6.79 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.17(1H, d, J = 2.6 Hz), 7.24-7.36 (5H, m).
MS (FAB+) m/z 335.1(M++H).

【０２８４】実施例８－４　１－ベンジル－１０－メトキシー１，２，３，４－テトラヒドロー５Ｈ－ナフト［２，１－ｆ］［１，４］ジアゼピン－５－オン
１－ベンジル－１０－メトキシー１，２，３，４，５，６－ヘキサヒドロー７Ｈ－ナフト［２，１－ｆ］［１，４］ジアゼピン－５－オン（336mg）のトルエン（7ml）溶液に2,3－ジクロロ－5,6－ジシアノ－1,4－ベンゾキノン（342mg）を加え、室温で40分間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を炭酸水素ナトリウム水と食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をメタノールにより再結晶して、標題化合物（40mg）を得た。
^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$): 3.35 (2H, dd, J = 11.5, 5.9 Hz), 3.52 (2H, t, J =5.7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.47 (1H, br), 7.19-7.41 (6H, m),7.64-7.78 (4H, m).
MS (FAB+) m/z 333.1(M++H).

【０２８５】上記実施例８～８－４のいずれかと同様にして、下記表１３～１５に記載の実施例８－５～８－２２の化合物を製造した。

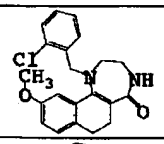
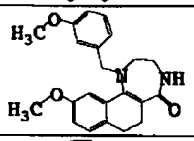
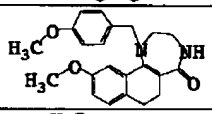
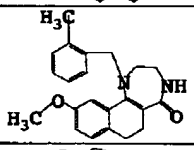
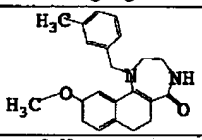
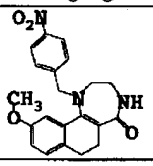
【０２８６】

【表１３】

実施例No.	構造式	MSデータ
8-5		MS (FAB+) m/z 300.1(M++H).
8-6		MS (FAB+) m/z 300.2(M++H).
8-7		MS (FAB+) m/z 389.2(M++H).
8-8		MS (FAB+) m/z 349.0(M++H).
8-9		MS (FAB+) m/z 369.1(M++H).
8-10		MS (FAB+) m/z 369.1(M++H).

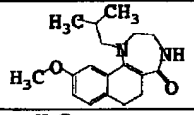
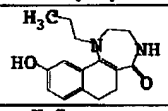
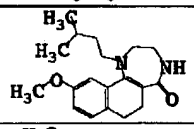
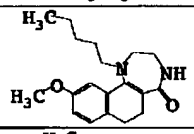
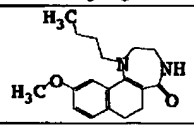
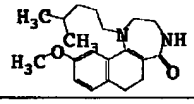
【０２８７】

【表１４】

実施例No.	構造式	MSデータ
8-11		MS (FAB+) m/z 369.1(M++H).
8-12		MS (FAB+) m/z 365.1(M++H).
8-13		MS (FAB+) m/z 365.1 (M++H).
8-14		MS (FAB+) m/z 349.1(M++H).
8-15		MS (FAB+) m/z 349.1(M++H).
8-16		MS (FAB+) m/z 380.1(M++H).

【0288】

【表15】

実施例No.	構造式	MSデータ
8-17		MS (FAB+) m/z 301.1(M++H).
8-18		MS (FAB+) m/z 273.1(M++H).
8-19		MS (FAB+) m/z 315.2(M++H).
8-20		MS (FAB+) m/z 315.2(M++H).
8-21		MS (FAB+) m/z 301.1 (M++H).
8-22		MS (FAB+) m/z 329.2(M++H).

【0289】実施例9　4，5－ジヒドロ－8－メトキシ－3－メチル－ベンゾ［b］チエノ［2，3－f］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－d］［1，4］チアゼピン

a）2，3－ジヒドロ－9－メトキシ－ベンゾ［b］チエノ［2，3－f］［1，4］チアゼピン－5－チオン

2，3－ジヒドロ－9－メトキシ－ベンゾ［b］チエノ［2，3－f］－1，4－チアゼピン－5－オン（5．

３ｇ）のキシレン懸濁液（１４０ｍｌ）に五硫化二燐（６．６ｇ）を加えた。この混合物を３０分間加熱還流した。この赤色溶液を室温に冷却し、クロロホルム（３００ｍｌ）を加えた。この溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（クロロホルム：メタノール＝２０：１）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、黄色固体（２．８ｇ）の表題化合物（１－ａ）を得た。^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 3.49-3.53(2H,m), 3.85-3.93(2H,m), 3.90(
3H,s), 7.11(1H,dd,J=2.4 and 9.0Hz), 7.29(1H,d,J=2.4Hz), 7.65(1H,d,J=9.0Hz), 8.48(1H,br.s).

【０２９０】ｂ）２，３－ジヒドロ－９－メトキシ－５－メチルチオ－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，４］チアゼピン

化合物（１－ａ）（０．２８１ｇ）のアセトン懸濁液（５０ｍｌ）に炭酸カリウム（０．２７６ｇ）を加えた。この混合物にヨウ化メチル（１５５ｍｇ）を滴下後、室温で１日撹拌した。不溶物をろ去後、ろ液を濃縮乾固した。この残渣をクロロホルムに溶解した溶液を水洗した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、淡黄色固体（０．２１０ｇ）の表題化合物（１－ｂ）を得た。

^{1}H-NMR(400MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 2.48(3H,s), 3.57-3.6(2H,m), 3.89(3H,s),4.08-4.13(2H,m), 7.10(1H,dd, J=8.7 and 2.7Hz), 7.26-7.28(1H,m), 7.67(1H,d,J=9Hz).

【０２９１】ｃ）４，５－ジヒドロ－８－メトキシ－３－メチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］チアゼピン

化合物（１－ｂ）（１５０ｍｇ）、アセトヒドラジド（５６ｍｇ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（９．５ｍｇ）のｎ－ブタノール溶液（１０ｍｌ）を１１０℃で４時間加温した。この溶液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を飽和重曹水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（クロロホルム：メタノール＝２０：１）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、得られた固体をクロロホルム／エーテル混合溶媒より結晶化し、表題化合物（５８ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 2.43(3H,s), 3.52-3.55(2H,m), 3.85(3H,s), 4.56-4.59(2H,m), 7.11-7.14(2H,m), 7.88(1H,d,J=9.2Hz).

【０２９２】実施例１０　４，５－ジヒドロ－８－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］チアゼピン

アセトヒドラジドの代わりにホルミルヒドラジドを用いる以外は実施例９と同様にして、化合物（１－ｂ）を反応させた。抽出、精製および結晶化も、実施例９と同様に行い、表題化合物（２ｃ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 3.55-3.58(2H,m), 3.85(3H,s), 4.74-4.77(2H,m), 7.12-7.16(2H,m), 7.9(1H,d,J=9Hz), 8.6(1H,s).

【０２９３】実施例１１　４，５－ジヒドロ－８－メトキシ－３－メチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，３］ジアゾロ［１，２－ｄ］［１，４］チアゼピン

化合物（１－ｂ）（２００ｍｇ）、プロパルギルアミン（４０．８ｍｇ）および酢酸ナトリウム（６０．７ｍｇ）を無水エタノールに溶解した。この混合物を１１０℃で一晩加熱還流した。酢酸ナトリウム（６０．７ｍｇ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（１．０ｍｇ）を加え、さらに１１０℃で１７時間加温した。この溶液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液から目的物を１規定塩酸水で抽出した。得られた塩酸水溶液を３０％アンモニア水で塩基性とした。析出した固体をクロロホルムで抽出し、これを水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３：１）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、得られた固体をクロロホルム／エーテル混合溶媒より結晶化することにより、表題化合物（３）（１２１ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 2.24(3H,s), 3.49-3.52(2H,m), 3.83(3H,s), 4.49-4.52(2H,m), 6.82(1H,s), 7.02-7.07(2H,m), 7.79(1H,d,J=9Hz).

【０２９４】実施例１２　４，５－ジヒドロ－８－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，２，３，４］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］チアゼピン

アセトニトリル中、２，３－ジヒドロ－９－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，４］チアゼピン－５－オン（１００ｍｇ）、ナトリウムアジド（４８．７ｍｇ）およびオキシ塩化燐（２８７ｍｇ）を１８時間加熱還流した。この溶液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝３：１）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、得られた固体をクロロホルム／エーテル混合溶媒より結晶化し、表題化合物（４）（５７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 3.68-3.94(2H,m), 3.87(3H,s), 5.17-5.2(2H,m), 7.2-7.24(2H,m), 7.

99(1H,d,J=9Hz).

【0295】実施例13　4，5−ジヒドロ−8−メトキシ−ベンゾ［b］チエノ［2，3−f］［1，2，4］トリアゾロ［4，3−d］［1，4］チアゼピン−3−オン

化合物（1−b）（200mg）、エチルカルバゼート（90．6mg）およびp−トルエンスルホン酸1水和物（6．5mg）のn−ブタノール溶液（5ml）を110℃で4時間加温した。この溶液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を飽和重曹水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をDMSO（50ml）に溶解した。この溶液を190℃の油浴上で4時間加熱還流した。冷却した反応液にクロロホルムと水を加えて分液した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、淡黄色固体の表題化合物（5）（10mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 3.5-3.53(2H,m), 3.84(3H,s), 4.23-4.25(2H,m), 7.1-7.15(2H,m), 7.87(1H,d,J=9Hz), 12.15(1H,s).

【0296】実施例14　4，5−ジヒドロ−8−メトキシ−ベンゾ［b］チエノ［2，3−f］［1，3］ジアゾロ［1，2−d］［1，4］チアゼピン

化合物（1−b）（150mg）、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（160mg）およびp−トルエンスルホン酸1水和物（9．5mg）のn−ブタノール溶液（10ml）を110℃で3時間加温した。この溶液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を飽和重曹水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固した固体をクロロホルム／エーテル混合溶媒より結晶化し、120mgの結晶を得た。この固体をメタノール（1ml）と濃塩酸（1ml）との混合溶媒に溶解し、90℃で加温した。反応液を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を飽和重曹水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（n−ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、得られた固体をクロロホルム／エーテル混合溶媒より結晶化し、表題化合物（6）（53mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 3.5-3.53(2H,m), 3.84(3H,s), 4.68-4.71(2H,m), 7.01-7.08(3H,m), 7.34(1H,s), 7.82(1H,d,J=9Hz).

【0297】実施例15　2，3，4，5−テトラヒドロ−8−メトキシ−ベンゾ［b］チエノ［2，3−f］［1，3］ジアゾロ［1，2−d］［1，4］チアゼピン

化合物（1−b）（150mg）、2−クロロエチルアミン塩酸塩（115mg）およびトリエチルアミン（101mg）を無水エタノール（5ml）に溶解した。この混合物を一晩加熱還流した。この反応液を濃縮乾固し、残渣を塩化メチレンに溶解した。これを水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これをろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ（クロロホルム：メタノール：2規定アンモニアメタノール溶液＝40：1：1）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮乾固し、得られた固体をクロロホルム／エーテル混合溶媒より結晶化し、表題化合物（7）（87mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 3.5-3.53(2H,m), 3.84-3.9(9H,m), 7.2-7.24(2H,m), 7.93(1H,d,J=9Hz).

【0298】実施例16　4，5−ジヒドロ−6−イソブチル−8−メトキシ−ベンゾ［b］チエノ［2，3−f］［1，3］ジアゾロ［1，2−d］［1，4］ジアゼピンa）5−クロロ−2，3−ジヒドロ−1−イソブチル−9−メトキシ−ベンゾ［b］チエノ［3，2−e］［1，4］ジアゼピン

2，3−ジヒドロ−1−イソブチル−9−メトキシ−ベンゾ［b］チエノ［3，2−e］［1，4］ジアゼピン−5−オン（2．3g）のトルエン懸濁液（24ml）に五塩化燐（1．5g）を加えた。この混合物を110℃で2時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を水、飽和重曹水および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液をろ過し、ろ液を濃縮し、室温で放置した。析出した黄色固体をろ取し、減圧乾燥し、表記化合物（8−a）（900mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 1.15(6H,d,J=6.6Hz), 2.18(1H,m), 3.13(2H,d,J=7.8Hz), 3.19(2H,m), 3.87(3H,s), 4.05(2H,m), 7.09(1H,dd,J=8.9 and 2.5Hz), 7.34(1H,d,J=2.5Hz), 7.59(1H,d,J=9.0Hz).

【0299】b）4，5−ジヒドロ−6−イソブチル−8−メトキシ−ベンゾ［b］チエノ［2，3−f］［1，3］ジアゾロ［1，2−d］［1，4］ジアゼピン

化合物（8）（587mg）、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（0．238ml）およびメタンスルホン酸（24μl）のn−ブタノール溶液（6ml）を110℃で2時間加熱した。アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（0．060ml）およびメタンスルホン酸（0．153ml）を反応液に加え、さらに110℃で0．5時間加熱した。反応液に酢酸エチルおよび重曹水を加えた。分離した有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。この溶液を濃縮乾固した。残

渣をシリカゲルクロマトグラフ（クロロホルム／ＴＨＦ＝１０：１）で精製した。純粋な画分を集めて濃縮後、得られた固体をエーテルより結晶化し、表題化合物（８－ｂ）（４６５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 1.15(6H,d,J=6.6Hz), 2.09(1H,m), 3.05(2H,d,J=7.7Hz), 3.55-3.57(2H,m), 3.87(3H,s), 4.27-4.30(1H,m), 6.96-7.00(2H,m), 7.13(1H,d,J=1.2Hz), 7.25(1H,s), 7.61(1H,d,J=8.7Hz).

【０３００】実施例１７　４，５－ジヒドロ－６－イソブチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，３］ジアゾロ［１，２－ｄ］［１，４］ジアゼピン

ａ）５－クロロ－２，３－ジヒドロ－１－イソブチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［３，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン

実施例１６のａ）と同一の方法で、２，３－ジヒドロ－１－イソブチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［３，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン（２．３８ｇ）より、表題化合物（９－ａ）（０．５８７ｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 1.12(6H,d,J=6.6Hz), 2.17(1H,m), 3.17-3.21(4H,m), 4.05(2H,m), 7.33-7.43(2H,m), 7.72(1H,d,J=7.7Hz), 7.93(1H,d,J=8.1Hz).

【０３０１】ｂ）４，５－ジヒドロ－６－イソブチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，３］ジアゾロ［１，２－ｄ］［１，４］ジアゼピン

実施例１６と同様にして、２，３－ジヒドロ－１－イソブチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［３，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン（１５３ｍｇ）、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（０．１２ｍｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸（１３４ｍｇ）のｎ－ブタノール溶液を１１０℃で加熱した。実施例１６と同様に、抽出および結晶化を行い、表記化合物（９－ｂ）（１１７ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 1.13(6H,d,J=6.6Hz), 2.08(1H,m), 3.09(2H,d,J=7.8Hz), 3.56(2H,t,J=4.3Hz), 4.28(2H,t,J=4.3Hz), 6.98(J=1H,s), 7.13(1H,s), 7.31-7.34(2H,m), 7.73-7.81(2H,m).

【０３０２】実施例１８　４，５－ジヒドロ－６－イソブチル－８－メトキシ－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］ジアゼピン

化合物（８－ａ）（３７９ｍｇ）、ホルミルヒドラジン（１４１ｍｇ）およびメタンスルホン酸（１５μｌ）のｎ－ブタノール溶液（２ｍｌ）を、９５℃で１時間加熱した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を重曹水および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。この溶液をろ過し、ろ液を濃縮し、放置すると黄色結晶が得られた。これをろ取し、減圧乾燥し、表題化合物（１０）（２７８ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 1.17(6H,d,J=6.0Hz), 2.19(1H,m), 3.12(2H,d,J=6.0Hz), 3.59-3.61(2H,m), 3.88(3H,s), 4.34-4.37(2H,m), 7.03(2H,dd,J=8.7Hz,2.5Hz), 7.27(1H,d,J=2.5z), 7.64(1H,d,J=8.7Hz), 8.17(1H,s).

【０３０３】実施例１９　４，５－ジヒドロ－６－イソブチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］ジアゼピン

実施例１８と同様にして、５－クロロ－２，３－ジヒドロ－１－イソブチル－ベンゾ［ｂ］チエノ［３，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン（２７０ｍｇ）、ホルミルヒドラジン（１１１ｍｇ）およびメタンスルホン酸（１２μｌ）のｎ－ブタノール溶液（２ｍｌ）を加温した。実施例１８と同様に、抽出および結晶化を行い、表題化合物（１１）（２０５ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, $CDCl_3$) 1.14(6H,d,J=6.6Hz), 2.09(1H,m), 3.17(2H,d,J=7.8Hz), 3.59-3.61(2H,m), 4.34-4.39(2H,m), 7.33-7.42(2H,m), 7.76-7.86(2H,m), 8.19(1H,s).

【０３０４】実施例２０　４，５－ジヒドロ－６－（２－メチル－２－プロペニル）－８－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チエノ［２，３－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］ジアゼピン

実施例１６のａ）と同様にして、２，３－ジヒドロ－１－（２－メチル－２－プロペニル）－９－ニトロ－ベンゾ［ｂ］チエノ［３，２－ｅ］［１，４］ジアゼピン－５－オン（１．２６ｇ）のトルエン懸濁液（１３ｍｌ）に、五塩化燐（１．０１ｇ）およびＤＭＦ（０．０９３ｍｌ）を加えた。この混合物を９０℃で１．５時間加温した。反応液を室温に冷却すると黄色固体が析出した。この混合物から上澄みを除去し、固体をトルエンで洗浄した。この固体を酢酸エチルに懸濁し冷却した。この混合物を飽和重曹水で洗浄した。不溶物はろ去した。酢酸エチル層は実施例１６のａ）と同様に処理した。不溶物はクロロホルムに溶解し、実施例１６のａ）と同様に処理し、先の酢酸エチル層と合わせた。合わせた溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた固体（７６１ｍｇ）（この中間体は難溶性かつ不安定であるため分析せず）のうち４００ｍｇをとり、次の反応に供した。

【０３０５】実施例１９と同様にして、得られた固体、ホルミルヒドラジン（１４３ｍｇ）およびメタンスルホン酸（１５μｌ）のｎ－ブタノール溶液（４ｍｌ）を９０℃で２時間加温した。反応液を室温に冷却すると黄色結晶が析出した。これをろ取し、減圧乾燥し、表題化合物（１２）（３７３ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz, δ値, ppm, DMSO-d_6) 1.90(3H,s), 3.43-3.45(2H,m), 3.93(2H,s), 4.42-4.45(2H,m), 5.22(1H,s), 5.32(1H,s), 8,21(2H,m), 8.62(1H,s), 8.67(1H,s).

【0306】実施例21　4，5-ジヒドロ-6-（2-メチル-2-プロペニル）-8-ニトローベンゾ［b］チエノ［2，3-f］［1，3］ジアゾロ［1，2-d］［1，4］ジアゼピン　p-トルエンスルホン酸塩

5-クロロ-2，3-ジヒドロ-1-（2-メチル-2-プロペニル）-9-ニトローベンゾ［b］チエノ［3，2-e］［1，4］ジアゼピン（361mg）、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（0．22ml）およびp-メタンスルホン酸（15μl）のn-ブタノール溶液（3．6ml）を110℃で3時間加熱した。反応液を室温に冷却し、得られた固体をろ取した。これを再びn-ブタノール（3ml）に懸濁し、p-トルエンスルホン酸1水和物（135．4mg）を加えた。この混合物を110℃で1．5時間加熱した。反応液を冷却後、ジエチルエーテルを加えると黄色結晶が析出した。これをろ取し、ろ液を減圧乾燥して、表題化合物（13）（317mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz，δ値，ppm，$CDCl_3$) 1.90(3H,s)，2.29(3H,s)，3.52(2H,m)，4.01(2H,br s)，4.98(2H,m)，5.25(1H,s)，5.31(1H,s)，7.09(1H,s)，7.10(2H,d,J=7.8Hz)，7.47(2H,d,J=7.8Hz)，7.60(1H,s)，7.79(1H,s)，8.30(2H,s)，8.68(1H,s)．

【0307】実施例22　4，5-ジヒドロ-8-メトキシーベンゾ［b］チエノ［2，3-f］［1，3］ジアゾロ［1，2-d］［1，4］チアゼピン-6-オン

化合物（6）（49mg）を塩化メチレン（2ml）に溶解し、氷浴で冷却した。この溶液にm-クロロ過安息香酸（32mg）を加え、45分間撹拌した。更に、m-クロロ過安息香酸（19mg）を加え、15分間撹拌した。この溶液に水を加え、有機層を分離した。この有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液をろ過し、減圧濃縮すると、淡黄色固体が析出してきた。これをろ取し、減圧乾燥し、表題化合物（14）（20mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz,δ値ppm,$CDCl_3$) 3.21(1H,m)，3.76(1H,m)，4.49(1H,m)，5.25(1H,m)，7.09(1H,dd,J=8.8 and 2.4Hz)，7.16(1H,s)，7.20(1H,s)，7.60(1H,d,J=2.4Hz)，7.71(1H,d,J=8.8Hz)．

【0308】実施例23　4，5-ジヒドロ-8-メトキシーベンゾ［b］チエノ［2，3-f］［1，2，4］オキサジアゾロ［4，3-d］［1，4］チアゼピン-3-オン

a）2，3-ジヒドロ-5-（ヒドロキシイミノ）-9-メトキシーベンゾ［b］チエノ［2，3-f］［1，4］チアゼピン

化合物（1-b）（295mg）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（139mg）および酢酸ナトリウム（164mg）をn-ブタノール（10ml）に懸濁し、120℃で3時間加温した。析出した黄色固体をろ取し、これを水およびクロロホルムで洗浄した。これを減圧乾燥し、表記化合物（15-a）（228mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz，δ値，ppm，DMSO-d_6) 3.22-3.26(2H,m)，3.50-3.55(2H,m)，3.84(3H,s)，6.77(1H,m)，7.08(1H,dd,J=2.4 and 8.7Hz)，7.21(1H,d,J=2.4Hz)，7.82(1H,d,J=8.7z)，10.0(1H,s)．

【0309】b）4，5-ジヒドロ-8-メトキシーベンゾ［b］チエノ［2，3-f］［1，2，4］オキサジアゾロ［4，3-d］［1，4］チアゼピン-3-オン

化合物（15-a）（84mg）およびカルボニルジイミダゾール（53mg）のTHF溶液（10ml）を、90℃で2時間加熱した。反応液を室温に冷却し、水（10ml）を加えた。得られた固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。これを減圧乾燥し、表記化合物（15-b）81mgを得た。

^{1}H-NMR(300MHz，δ値，ppm，$CDCl_3$) 3.41-3.45(2H,m)，3.91(3H,s)，4.39-4.42(2H,m)，7.15-7.18(2H,m)，7.69(1H,m)．

【0310】実施例24　4，5-ジヒドロ-8-メトキシーベンゾ［b］チエノ［2，3-f］［1，2，4］オキサジアゾロ［4，3-d］［1，4］チアゼピン-3-チオン

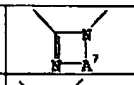
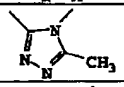
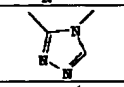
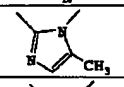
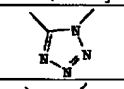
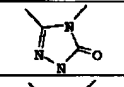
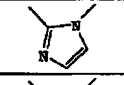
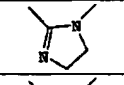
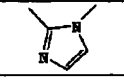
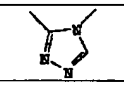
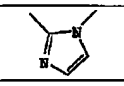
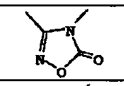
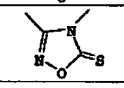
化合物（15-a）（84mg）およびチオカルボニルジイミダゾール（80mg）のDMF溶液（2ml）を、室温で4時間撹拌した。この溶液に水（2ml）を加えた。得られた固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄した。これを減圧乾燥して、表記化合物（16）（53mg）を得た。

^{1}H-NMR(300MHz，δ値，ppm，DMSO-d_6) 3.73-3.75(2H,m)，3.87(3H,s)，4.64-4.67(2H,m)，7.19(1H,d,J=2.7Hz)，7.27(1H,dd,J=2.7,9.3Hz)，7.99(1H,d,J=9.3Hz)．

【0311】上記実施例9～24で得られた化合物を表16にまとめた。

【0312】

【表16】

実施例NO.	-A⁶-		-R¹	-R²	-X-
9	-S-		-OMe	-H	-S-
10	〃		〃	〃	〃
11	〃		〃	〃	〃
12	〃		〃	〃	〃
13	〃		〃	〃	〃
14	〃		〃	〃	〃
15	〃		〃	〃	〃
16	>N-i-Bu		〃	〃	〃
17	〃	〃	-H	〃	〃
18	〃		-OMe	〃	〃
19	〃	〃	-H	〃	〃
20	>N-$CH_2C(=CH_2)CH_3$	〃	$-NO_2$	〃	〃
21	〃		〃	〃	〃
22	>S=O	〃	-OMe	〃	〃
23	-S-		〃	〃	〃
24	〃		〃	〃	〃

【0313】実施例25　6−メトキシ−2，3−ジヒドロ−4，9−ジチアフルオレン−1−オン　オキシム

a）2−ヒドロキシ−5−メトキシ安息香酸　メチルエステル

2，5−ジヒドロ安息香酸（50g）と炭酸カリウム（108g）をアセトニトリル（1000ml）に懸濁し、室温撹拌下にジメチル硫酸（66ml）を滴下した。反応混合物を85℃で2時間反応させた。室温に戻した後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水（500ml）を加えた。氷冷撹拌下に5N塩酸を加えてpH2とした。トルエンを加え抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、表題化合物（61.7g）を油状物として得た。

^{1}H−NMR（300MHz，δppm，$CDCl_3$）：3.38（3H，s），3.95（3H，s），6.91（1H，d，J=9.1Hz），7.08（1H，dd，J=3.1，9.1Hz），7.28（1H，d，J=3.1Hz），10.37（1H，s）

【0314】b）2−（ジメチルチオカルバモイルオキシ）−5−メトキシ安息香酸　メチルエステル

実施例25のa）で得られた2−ヒドロキシ−5−メトキシ安息香酸　メチルエステル（53.1g）をN，N−ジメチルホルムアミド（600ml）に溶解した。室温撹拌下にジメチルチオカルバモイルクロライド（55.9g）と1，4−ジアザビシクロ［2.2.2］オクタン（54.6g）を順次加え、40時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に1N塩酸（280ml）と酢酸エチル（280ml）を加え、抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。ろ過し、ろ液を減圧濃縮後、残渣をエタノールより再結晶し、表題化合物（63.4g）を得た。

^{1}H−NMR（300MHz，δppm，$CDCl_3$）：3.39（3H，s），3.47（3H，s），3.84（6H，s），7.03（1H，d，J=8.7Hz），7.09（1H，dd，J=3.0，8.7Hz），7.49（1H，d，J=3.3Hz）

【0315】c）2-（ジメチルカルバモイルスルファニル）-5-メトキシ安息香酸　メチルエステル
実施例25のb）で得られた2-（ジメチルチオカルバモイルオキシ）-5-メトキシ安息香酸　メチルエステル（57.7g）をジフェニルエーテル（180ml）に溶かし、アルゴン雰囲気下に240℃で6時間反応させた。室温に戻した後、ジフェニルエーテルを留去した。残渣に酢酸エチルを加えて溶解させ、室温撹拌下にn-ヘキサンを滴下し結晶化させた。析出晶を氷冷で90分間撹拌した後、ろ過し、表題化合物（45.67g）を得た。
^{1}H-NMR（300MHz，δppm，$CDCl_3$）：2.9-3.2（6H，m），3.85（3H，s），3.88（3H，s），7.02（1H，dd，J=2.9，8.6Hz），7.41（1H，d，J=2.9Hz），7.49（1H，d，J=8.6Hz）
【0316】d）2-メルカプト-5-メトキシ安息香酸　メチルエステル
実施例25のc）で得られた2-（ジメチルカルバモイルスルファニル）-5-メトキシ安息香酸　メチルエステル（25.0g）とナトリウムメトキシド（11.0g）をメタノール（250ml）に懸濁し、アルゴン雰囲気下に65℃で3時間反応させた。室温に戻した後、反応液を減圧濃縮し、残渣に1N塩酸（250ml）を加えてトルエンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。油状物として表題化合物（16.6g）を得た。
^{1}H-NMR（300MHz，δppm，$CDCl_3$）：3.81（3H，s），3.93（3H，s），4.49（1H，s），6.93（1H，dd，J=3.0，8.7Hz），7.21（1H，d，J=8.4Hz），7.52（1H，d，J=3.0Hz）
【0317】e）2-（カルボキシメチルスルファニル）-5-メトキシ安息香酸
実施例25のd）で得られた2-メルカプト-5-メトキシ安息香酸　メチルエステル（16.6g）をメタノール（250ml）に溶解し、室温撹拌下に2N水酸化ナトリウム水溶液（100ml）を加えた。反応混合物を60℃で4時間反応させた。室温に戻した後、反応混合物を氷冷撹拌下に、2N塩酸（100ml）を滴下し、更に炭酸ナトリウム（55.1g）を加え、溶解させた。次にハイドロサルファイトナトリウム（42.0g）を加え、30分間加熱還流した。別途、クロロ酢酸（42.1g）を水（400ml）に溶解し、氷冷撹拌下に、炭酸ナトリウム（23.1g）を加えて溶液を調整した。当該溶液を、還流後の上記反応混合物中に滴下した。滴下後1時間加熱還流し、室温に戻した後、濃塩酸（100ml）を滴下した。析出する結晶をろ過し、水で洗浄した。50℃で18時間減圧乾燥することにより、表題化合物（21.7g）を結晶として得た。
^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：3.73（2H，s），3.77（3H，s），7.14（1H，dd，J=3.0，8.8Hz），7.33（1H，d，J=8.8Hz），7.36（1H，d，J=2.9Hz）
【0318】f）酢酸　5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル　エステル
実施例25のe）で得られた2-（カルボキシメチルスルファニル）-5-メトキシ安息香酸（7.2g）と酢酸ナトリウム（3.2g）を無水酢酸（65ml）に懸濁させた。反応混合物をジャーナル　オブ　オーガニック　ケミストリー（The Journal of Organic Chemistry）10，381（1945）に準じて反応させ、表題化合物（7.85g）を油状物として得た。
^{1}H-NMR（300MHz，δppm，$CDCl_3$）：2.99（3H，s），3.88（3H，s），7.01（1H，dd，J=2.4，8.7Hz），7.09（1H，d，J=2.4Hz），7.39（1H，s），7.64（1H，d、J=8.7Hz）
【0319】g）6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン五酸化二リン（5.52g）とメタンスルホン酸（30ml）を80℃で30分間撹拌した。これに、実施例25のf）で得られた酢酸　5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル　エステル（7.8g）と3-メルカプトプロピオン酸（3.4ml）を加えて、80℃で40秒間反応させた。反応混合物に氷水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を活性炭素で処理後、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム）で処理することにより、表題化合物（5.58g）を結晶性固体として得た。
^{1}H-NMR（300MHz，δppm，$CDCl_3$）：2.95-3.05（2H，m），3.4-3.5（2H，m），3.90（3H，s），7.1-7.2（2H，m），7.72（1H，d，J=8.4Hz）
FAB（+）MS（低分解能、m/z）251
【0320】h）6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オンオキシム
実施例25のg）で得られた6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン（310mg）を80%エタノール水溶液（10ml）に溶解し、ヒドロキシルアミン・塩酸塩（142mg）及び酢酸ナトリウム（170mg）を加えた。3時間加熱還流した。析出晶をろ過し、酢酸エチルを用いて100℃でスラリー処理することにより、表題化合物（119mg）を結晶性固体として得た。

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6），E：Z＝1：1の混合物として：2．9-3．1（total 2H，m），3．2-3．4（total 2H，m），3．83，3．85（total 3H，s），7．05-7．15（total 2H，m），7．81，7．88（total 1H，d，J＝8．4Hz），11．53，1180（total 1H，s）

FAB（＋）MS（低分解能、m／z）266

【0321】実施例26 6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン O-メチルオキシム

ヒドロキシルアミン・塩酸塩の代わりにO-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩を用いて実施例25のh）と同様の方法により、表題化合物（53mg）を固体として得た。

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6），E：Z＝1：1の混合物として：2．95-3．1（total 2H，m），3．2-3．35（total 2H，m），3．83，3．84（total 3H，s），3．92，3．97（total 3H，s），7．05-7．2（total 2H，m），7．82，7．90（total 1H，d，J＝8．7Hz）

FAB（＋）MS（低分解能、m／z）279

【0322】実施例27（27-1、27-2） 6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン オキシム

実施例25のh）と同様な方法で得られたオキシム体（E：Z＝1：1の混合物：800mg）をフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：アセトン＝7：1）で処理することにより、表題化合物［（低極性体（実施例27-1）；220mg）と（高極性体（実施例27-2）；225mg）］を結晶性固体として得た。

【0323】［（低極性体）］

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：3．0-3．05（2H，m），3．2-3．3（2H，m），3．83（3H，s），7．04（1H，d，J＝2．Hz），7．08（1H，dd，J＝2．4，8．4Hz），7．81（1H，d、J＝8．4Hz），11．53（1H，s）

FAB（＋）MS（低分解能、m／z）266

【0324】［（高極性体）］

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：2．95-3．0（2H，m），3．25-3．3（2H，m），3．85（3H，s），7．10（1H，d，J＝3．0Hz），7．14（1H，dd，J＝2．4Hz，8．7Hz），7．88（1H，d，J＝8．7Hz），11．82（1H，s）

FAB（＋）MS（低分解能、m／z）266

【0325】実施例28（28-1、28-2） 6-メトキシ-2-メチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン オキシム

3-メルカプトプロピオン酸の代わりに3-メルカプトイソ酪酸を用いて、実施例25のg）と同様な方法で得られた6-メトキシ-2-メチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン（750mg）をピリジン（15ml）に溶解し、ヒドロキシルアミン・塩酸塩（392mg）を加えた。反応混合物を90℃で5時間反応させた。室温に戻した後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で処理することにより、表題化合物［（低極性体（実施例28-1）；195mg）と（高極性体（実施例28-2）；215mg）］を結晶性固体として得た。

【0326】［（低極性体）］

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：1．22（3H，d，J＝6．9Hz），3．11（1H，dd，J＝2．9，13．2Hz），3．41（1H，d，J＝3．2，13．2Hz），3．75-3．9（4H，m），7．05-7．1（3H，m），7．80（1H，d，J＝6．0Hz），11．49（1H，s）

FAB（＋）MS（低分解能、m／z）297

【0327】［（高極性体）］

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：1．26（3H，d，J＝6．0Hz），3．1-3．2（2H，m），3．35-3．4（1H，m），3．85（3H，s），7．1-7．15（2H，m），7．87（2H，d，J＝9．0Hz）

FAB（＋）MS（低分解能、m／z）279

【0328】実施例29 6-メトキシ-2，2-ジメチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン オキシム

実施例28で得られた6-メトキシ-2-メチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン（1．05g）をテトラヒドロフラン（10ml）に溶かした。-78℃に冷却し、窒素雰囲気下にリチウムジイソプロピルアミド（2．0mol／L：2．5ml）を滴下し、30分間反応させた。次にヨウ化メチル（0．37ml）を滴下した。反応混合物を室温に戻し、5時間反応させた。反応混合物に飽和食塩水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で処理することにより、化合物6-メトキシ-2，2-ジメチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン（310mg）を固体として得た。

【0329】6-メトキシ-2，2-ジメチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン（300mg）をピリジン（9ml）に溶解し、ヒドロキシルアミン・塩酸塩（500mg）を加えた。90℃で18時間反応させた。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水及び酢酸エチルを加え、スラリー処理した。ろ過し、残渣を水及び酢酸エチルで洗浄した。50℃で減圧乾燥することにより、表題化合物（175mg）を固体として得た。

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：1.43（6H，s），3.07（2H、s）、3.90（3H，s），7.10（1H，dd，J=2.1，8.7Hz），7.15（1H，d，J=2.1Hz），7.70（1H，d，J=8.1Hz）

FAB（+）MS（低分解能、m/z）293

【0330】実施例30　6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン　セミカルバゾン

実施例25のg）で得られた6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン（100mg）をピリジン（2ml）に溶解し、セミカルバジド・塩酸塩（66mg）を加えた。90℃で18時間反応させた。反応混合物に飽和食塩水及びクロロホルムを加え、抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥さた。ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をメタノールとクロロホルムより再結晶することにより、表題化合物（53mg）を固体として得た。

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：2.9-3.05（2H，m），3.2-3.3（2H，m）、3.32（1H，br　s）、3.83（3H，s），6.2-6.45（1H，br），7.02（1H，d，J=2.3Hz），7.05-7.1（1H，m）、7.79（1H，d，J=8.7Hz），9.74（1H，s）

FAB（+）MS（低分解能、m/z）307

【0331】実施例31　酢酸　（6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-イリデン）ヒドラジド

実施例25のh）で合成した6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン（250mg）、アセトヒドラジド（81mg）及びp-トルエンスルホン酸（触媒量）をイソプロピルアルコール（5ml）に加熱下溶解させ、95℃で2時間反応させた。室温に戻し析出晶をろ過し、クロロホルムより再結晶を行なうことにより、表題化合物（106mg）を固体として得た。

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6），E：Z=1：1の混合物として：2.01，2.20（total　3H，s），3.0-3.05（total　2H，m），3.25-3.3（total　2H，m），3.83（3H，s），7.0-7.1（total　2H，m），7.81，7.82（total　1H，d，J=8.7Hz），10.56，10.73（total　1H，s）

FAB（+）MS（低分解能、m/z）307

【0332】実施例32　1-[（アセチルオキシ）イミノ]-6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン

実施例25のh）で得られた6-メトキシ-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン　オキシム（71mg）をピリジン（0.5ml）に溶解し、室温で撹拌下に無水酢酸（0.28ml）を加え、45分間反応させた。析出晶をろ過することにより、表題化合物（63mg）を結晶性固体として得た。

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6），E：Z=1：3の混合物として（その逆も有りうる）：2.21，2.33（total　3H，s），3.0-3.2（total　2H，m），3.25-3.5（total2H，m），3.85，3.86（total　3H，s），7.1-7.25（total　2H，m），7.90，7.97（total　1H，d，J=8.7Hz）

FAB（+）MS（低分解能、m/z）308

【0333】実施例33（33-1、33-2）　1-[（アセチルオキシ）イミノ]-6-メトキシ-2-メチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン

実施例28で得られた6-メトキシ-2-メチル-2，3-ジヒドロ-4，9-ジチアフルオレン-1-オン　オキシム（1.0g）を用いて、実施例32と同様の方法より表題化合物[（低極性体（実施例33-1）；330mg）と（高極性体（実施例33-2）；310mg）]を固体として得た。

【0334】[（低極性体）]

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：1.39（3H，d，J=6.0Hz），2.29（3H，s），2.96（1H，dd，J=3.0Hz，15.0Hz），3.54（1H，dd，J=3.0，13.2Hz），3.9-3.95（4H，m），7.05-7.1（2H，m），7.65（1H，d，J=9.0Hz）

FAB（+）MS（低分解能、m/z）321

【0335】[（高極性体）]

^{1}H-NMR（300MHz，δppm，DMSO-d_6）：1.43（3H，d，J=6.9Hz），2.38（3H，s），3.09（1H，dd，J=4.8，13.2Hz），3.35-3.45（1H，m），3.51（1H，dd，J=2.7，12.6Hz），3.91（3H，s），7.1-7.2（2H，m），7.72（1H，d，J=8.4Hz）

FAB(+)MS(低分解能、m/z)321

【0336】実施例34　(6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−イリデンアミノオキシ)酢酸　メチルエステル

実施例25のh)で得られた6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−オン　オキシム(200mg)を室温で撹拌下にN,N−ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(60%油性;42mg)を加えた。30分間撹拌した後、ブロモ酢酸　メチルエステル(0.1ml)を加え、15時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で処理することにより、表題化合物(278mg)を固体として得た。

^{1}H−NMR(300MHz,δppm,$CDCl_3$),E:Z=1:1の混合物として:3.0−3.3(total　4H,m),3.78,3.80(total　3H,s),3.88,3.90(total　3H,s),4.75,4.81(total　2H,s),7.0−7.15(total　2H,m),7.61,7.69(total　1H,d,J=8.7Hz)

FAB(+)MS(低分解能、m/z)328

【0337】実施例35　2−(6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−イリデンアミノオキシ)酢酸アミド

a)(6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−イリデンアミノオキシ)酢酸　ナトリウム

実施例34で得られた(6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−イリデンアミノオキシ)酢酸　メチルエステル(243mg)を加温下にメタノール(15ml)に溶解した。室温に戻し、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.86ml)を加え、60℃で3時間反応させた。反応溶液を減圧濃縮した。析出物をろ過後、メタノール−水より、再結晶を行なうことにより、表題化合物(97mg)を固体として得た。

^{1}H−NMR(300MHz,δppm,$DMSO-d_6$),E:Z=1:2の混合物として(その逆も有りうる):2.85−3.3(total　4H,m),3.83,3.85(total　3H,s),4.23,4.28(total　2H,s),7.1−7.25(total　2H,m),7.80,7.87(total　1H,d,J=8.7Hz)

FAB(−)MS(低分解能、m/z)322

【0338】b)2−(6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−イリデンアミノオキシ)酢酸アミド

実施例35のa)で得られたナトリウム塩を常法により、カルボン酸に変換し、その60mgをN,N−ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解した。これに、室温で撹拌下に1−エチル−3−(3−ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(78mg)、N−ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(63mg)及び塩化アンモニウム(50mg)を順次加えた。48時間撹拌した後、反応混合物に飽和食塩水及び酢酸エチル加え、抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルより再結晶することにより、表題化合物(28mg)を固体として得た。

^{1}H−NMR(300MHz,δppm,$DMSO-d_6$),E:Z=1:1の混合物として:2.90−3.4(total　4H,m),3.84,3.85(total　3H,s),4.48,4.55(total　2H,s),7.0−7.2(total　3H,m),7.30,7.35(total　1H,br−s),7.83,7.93(total　1H,d,J=8.8Hz)

FAB(+)MS(低分解能、m/z)323

【0339】実施例36　(6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−イリデン)酢酸　メチルエステル

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(50ml)に氷冷撹拌下、リチウム　ビス(トリメチルシリル)アミド(4ml)を滴下した。次にホスホノ酢酸　トリメチルエステル(0.64ml)を滴下し、室温に戻し、1時間反応させた。次に実施例25のg)で合成した6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−オン(500mg)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を加え、70℃で3時間反応させた。室温に戻し、反応混合物に飽和食塩水及び酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で処理することにより、表題化合物(25mg)を結晶性固体として得た。

^{1}H−NMR(300MHz,δppm,$CDCl_3$):3.15−3.2(2H,m),3.45−3.5(2H,m),3.75(3H,s),3.87(3H,s),6.10(1H,s),7.0−7.1(2H,m),7.60(1H,d,J=6.0Hz)

FAB(+)MS(低分解能、m/z)307

【0340】実施例37　2−(6−メトキシ−3H−4,9−ジチアフルオレン−1−イル)酢酸アミド

実施例36で合成した(6−メトキシ−2,3−ジヒドロ−4,9−ジチアフルオレン−1−イリデン)酢酸

メチルエステル（２００ｍｇ）をメタノール（５ｍｌ）とジオキサン（５ｍｌ）に溶かし、室温で撹拌下に２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．６５ｍｌ）を滴下した。７０℃で１時間撹拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣に２Ｎ塩酸を加え、酸性にしてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過してろ液を減圧濃縮した。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）に溶かし、室温で撹拌下にＮ－ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（１０４ｍｇ）及び１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（１９５ｍｇ）を加えた。次に、塩化アンモニウム（４１ｍｇ）を加え、１８時間反応させた。反応混合物に飽和食塩水とクロロホルムを加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、２Ｎ塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で処理することにより、表題化合物（１１ｍｇ）を固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，δｐｐｍ，ＤＭＳＯ－d_6）、Ｅ：Ｚ＝６：１の混合物として（その逆も有りうる）：３．１５－３．２（ｔｏｔａｌ　２Ｈ，ｍ），３．５５－３．６（ｔｏｔａｌ　２Ｈ，ｍ），３．８３，３．８８（ｔｏｔａｌ　３Ｈ，ｓ），５．７７，６．１７（ｔｏｔａｌ　１Ｈ，ｓ），７．０－７．０５（ｔｏｔａｌ　２Ｈ，ｍ），７．１０（ｔｏｔａｌ　１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．７、８．７Ｈｚ）、７．６３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）、７．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ）

ＦＡＢ（＋）ＭＳ（低分解能、ｍ／ｚ）２９２

【０３４１】上記実施例２５～３７で得られた化合物を表１７にまとめた。

【０３４２】

【表１７】

Ex.	$-R^1$	$-R^2$	$=A^8$	$-A^9$	$-A^{10}$	-X-
25	-OMe	-H	=N-OH	-H	-H	-S-
26	〃	〃	=N-OMe	-H	-H	〃
27-1	〃	〃	=N-OH	-H	-H	〃
27-2	〃	〃	=N-OH	-H	-H	〃
28-1	〃	〃	=N-OH	-H	$-CH_3$	〃
28-2	〃	〃	=N-OH	-H	$-CH_3$	〃
29	〃	〃	=N-OH	$-CH_3$	$-CH_3$	〃
30	〃	〃	$=N-NH-CONH_2$	-H	-H	〃
31	〃	〃	$=N-NH-COCH_3$	-H	-H	〃
32	〃	〃	$=N-O-COCH_3$	-H	-H	〃
33-1	〃	〃	$=N-O-COCH_3$	-H	$-CH_3$	〃
33-2	〃	〃	$=N-O-COCH_3$	-H	$-CH_3$	〃
34	〃	〃	$=N-O-CH_2-CO_2CH_3$	-H	-H	〃
35	〃	〃	$=N-O-CH_2-CONH_2$	-H	-H	〃
36	〃	〃	$=CH-CO_2CH_3$	-H	-H	〃
37	〃	〃	$=CH-CONH_2$	-H	-H	〃

【０３４３】以下、製剤処方例により本発明を具体的に説明する。

製剤処方例

式（１ａ）の化合物	３．０ｍｇ
結晶セルロース	６７．０ｍｇ
コーンスターチ	２５．０ｍｇ
タルク	４．０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０ｍｇ

上記組成を十分に混合し、造粒後、乾燥して打錠機にて１錠１００ｍｇの錠剤とした。

【０３４４】

製剤処方例

式（１ｂ）の化合物	３．０ｍｇ
結晶セルロース	６７．０ｍｇ
コーンスターチ	２５．０ｍｇ
タルク	４．０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０ｍｇ

上記組成を十分に混合し、造粒後、乾燥して打錠機にて１錠１００ｍｇの錠剤とした。

【０３４５】

製剤処方例

式（１ｃ）の化合物	３．０ｍｇ
結晶セルロース	６７．０ｍｇ
コーンスターチ	２５．０ｍｇ
タルク	４．０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０ｍｇ

上記組成を十分に混合し、造粒後、乾燥して打錠機にて１錠１００ｍｇの錠剤とした。

【０３４６】

製剤処方例

式（１ｄ）の化合物	３．０ｍｇ
結晶セルロース	６７．０ｍｇ
コーンスターチ	２５．０ｍｇ
タルク	４．０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１．０ｍｇ

上記組成を十分に混合し、造粒後、乾燥して打錠機にて１錠１００ｍｇの錠剤とした。

【０３４７】試験例

薬理試験

１．ＨＩＶ－Ｔａｔ 刺激下におけるＨＩＶのＤＮＡ ＬＴＲからの転写阻害試験

１Ａ１２細胞（ＨＩＶ－ＬＴＲプロモーター支配下に、ルシフェラーゼ遺伝子をつないだプラスミド遺伝子を安定発現する組み換えＨｅＬａ細胞クローン）を７５ｃｍ^2の培養フラスコに１．５×１０^5ｃｅｌｌｓ／ｍｌ、１６．７ｍｌずつ播種し、ＤＭＥＭ（低グルコース、１０％ウシ胎児血清）培地中３７℃で１日間培養した。翌日に無血清培地ＤＭＥＭ（低グルコース）で２回洗浄後、予めＬｉｐｏｆｅｃｔＡｍｉｎｅ（ライフテック オリエンタル（株））でリポソーム化しておいたｐＣＭＶ－Ｔａｔプラスミド１６．７μｇを添加し、培養した。３時間後、ＤＭＥＭ（低グルコース、２０％ウシ胎児血清）を等量添加し、さらに３時間培養した。その後、トリプシン消化により付着細胞を回収した。これらの細胞懸濁液を、１．１×１０^5ｃｅｌｌｓ／ｍｌ、９０μｌずつ９６穴ｓｏｌｉｄｂｌａｃｋ ｐｌａｔｅ（コーニングインターナショナル（株））に播種し、３７℃で培養した。翌日に被検化合物を含むＤＭＥＭ（低グルコース、１０％ウシ胎児血清）培地を１０μｌずつ添加し、さらに２４時間培養した。被検化合物はＤＭＳＯ（ジメチル スルホキシド）で溶解し、細胞添加時の最終ＤＭＳＯ濃度は０．１％とした。培養終了後、ルシフェラーゼ活性測定キットＳｔｅａｄｙＧｌｏ（プロメガ社）を使用して、Ｍｉｃｒｏ－ｂｅｔａシステムにより、培養細胞中の発現ルシフェラーゼ活性を測定した。被検化合物非添加群に対してルシフェラーゼ活性が５０％になる被検化合物の濃度をIC_{50}値とし、化合物の活性の指標とした。各実施例化合物におけるIC_{50}値を下表に示す。

【０３４８】

【表１８】

実施例 No.	IC_{50}	実施例 No.	IC_{50}
1	1.0	2-21	3.4
1-4	0.4	2-34	7.4
1-5	4.4	2-40	7.8
1-6	4.6	2-41	7.9
1-7	5.5	2-43	3.7
1-8	9.6	2-44	7.7
1-11	0.3未満	2-45	3.6
1-12	2.8	2-46	1.9
1-13	2.1	2-47	5.8
1-18	5.3	2-51	7.1
1-19	6.9	2-53	1.8
1-28	0.3未満	2-56	2.9
1-29	3.9	2-57	7.4
1-34	2.0	2-60	5.7
1-35	0.4	4-4	1.4
1-36	0.3未満	5-1	4.0
1-40	2.7	5-6	3.2
1-41	4.0	5-7	2.5
1-42	6.7	6-5	8.7
1-58	9.3	8-1	2.7
1-62	3.3	8-13	6.3
1-63	5.6を超える	10	6.5
1-66	6.7	19	4.4
1-67	9.1	22	4.2
1-76	0.8	27-2	1.7
1-77	0.3	28-2	1.4
2-8	0.6未満	29	5.7
2-9	7.0	33-2	2.4
2-11	5.6を超える		

【０３４９】上記試験結果から明らかな通り、本発明の化合物及びその製薬上許容される塩は、ＨＩＶ－Ｔａｔ刺激下において、ＨＩＶのＤＮＡ ＬＴＲからの転写を強く阻害した。

【０３５０】２．潜伏感染細胞での抗ＨＩＶ試験

ＯＭ１０．１細胞（ＨＩＶ－１遺伝子を1コピー組み込んでいるＨＬ－６０細胞クローン）をＲＰＭＩ１６４０培地（ＲＰＭＩ１６４０、１０％ウシ胎児血清、１００Ｕ／ｍｌペニシリンＧ、１００μｇ／ｍｌストレプトマイシン）に懸濁し、９６穴マイクロタイタープレートに１×１０^5 ｃｅｌｌｓ／ｍｌ、１００μｌ／ｗｅｌｌずつ播種した。被検化合物を含むＲＰＭＩ１６４０培地

１００μｌを添加し、３７℃で２時間培養し、ヒト組換え型ＴＮＦ－α　２０μｌ（ロシュ社；１ｎｇ／ｍｌ）を添加してさらに３日間培養した。被検化合物はＤＭＳＯ（Ｄｉｍｅｔｈｙｌ　ｓｕｌｆｏｘｉｄｅ）で溶解し、細胞添加時の最終ＤＭＳＯ濃度は０．２％とした。培養終了後、培養上清１２０μｌを回収し、上清中に含まれるＨＩＶ　ｐ２４抗原量をＨＩＶ－１　ｐ２４　Ａｎｔｉｇｅｎ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ（ＺｅｐｔｏＭｅｔｒｉｘ社）にて定量した。下記式により、被検化合物の各濃度における阻害率を算出し、被検化合物非添加ウェルのｐ２４量に対して、５０％を阻害する濃度をIC_{50}値として化合物の活性の指標とした。

阻害率（％）＝［１－（ＶＰｔ－ＶＰｍ）／（ＶＰｃ－ＶＰｍ）］×１００

ＶＰｔ：化合物添加ウェルのｐ２４抗原量

ＶＰｃ：化合物非添加ウェルのｐ２４抗原量

ＶＰｍ：化合物非添加でＴＮＦ－α非添加ウェルのｐ２４抗原量

上記試験例の試験結果を表１９に示した。

【０３５１】

【表１９】

実施例 No.	IC_{50}(μm)	実施例 No.	IC_{50}(μm)
1	0.08未満	6-5	0.4未満
1-4	0.08未満	7-3	3.1
1-10	0.08未満	7-4	0.2
1-11	0.08未満	8-5	1
1-13	0.04未満	8-6	5.3
1-14	0.04未満	8-8	0.5
1-15	0.02	8-9	0.5
1-16	0.04未満	8-10	0.1
1-17	0.04未満	8-11	0.9
1-24	0.08未満	8-12	0.11
1-28	0.08未満	8-13	0.4
1-35	0.08未満	8-14	0.4
1-63	0.8	8-15	0.2
1-73	0.9	8-16	1
2-10	0.003	8-17	0.7
2-11	0.01	8-19	1.8
2-12	0.04	8-20	1.1
2-13	0.08未満	8-21	0.8
2-26	0.2	8-22	1.4
2-30	0.005	10	2.9
2-32	0.01	14	1
2-39	0.002未満	16	0.08未満
2-42	0.08未満	18	0.02
2-52	0.002未満	19	0.5
2-54	0.002未満	20	0.4
2-65	0.5	21	3.8
4-4	0.08未満	25	0.1
4-8	2.1	27-1	1
4-28	0.08未満	27-2	0.08
4-29	0.002未満	28	0.05
4-38	0.09	28-2	0.1
5-6	0.2	29	0.5
6-3	0.15	32	0.4
6-4	0.09	33-2	0.2

【０３５２】上記試験から明らかなとおり、本発明の新規化合物及びその医薬上許容される塩は、ＨＩＶの潜伏感染細胞を用いた試験で、ウイルスの増殖を強く抑制した。

【０３５３】

【発明の効果】上記試験結果から、本発明化合物はウイルス増殖を抑制するＨＩＶ阻害剤として有用であり、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤に対して耐性を獲得したウイルスの抑制にも有効であると考えられる。このようなことから、ＨＩＶの感染からエイズ発症までの潜伏期に見られるウイルスの増殖を抑制する新たなＨＩＶ阻害剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	識別記号	ＦＩ	ﾃｰﾏｺｰﾄﾞ(参考)
Ｃ０７Ｄ 243/14		Ｃ０７Ｄ 243/14	４Ｃ０８６
267/14		267/14	
281/08		281/08	

491/048
495/04　　108
　　111
495/14
513/14

491/048
495/04　　108
　　111
495/14　　E
513/14

(72)発明者　池田　了
大阪府高槻市紫町１番１号　日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

Ｆターム(参考)　4C036 AB03 AB05 AB10 AB20
4C050 AA01 AA07 BB09 CC16 EE02
FF01 GG03 HH01 HH04
4C056 AA03 AB01 AC03 AD07 AE03
AF01 FA02 FA03 FB05 FC01
4C071 AA01 AA07 BB01 BB05 CC02
CC21 EE13 FF07 GG01 GG06
HH08 JJ05 JJ08 KK01 LL01
4C072 AA01 AA06 BB03 BB06 CC03
CC04 CC17 EE19 FF19 GG01
GG07 JJ02 UU01
4C086 AA01 AA02 BB03 BC55 BC75
BC92 CB22 CB30 CB31 MA01
NA14 ZC55